

**Recherches pharmacologiques
sur le Nerium Oleander**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

le 12 Juillet 1945

PAR

JEANNE DELMAS

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION : PHARMACIE)

JURY { MM. A. ASTRUC, Doyen, *Président*
A. JUILLET, Professeur
J. GIROUX, Professeur. } *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

1945

**Recherches pharmacologiques
sur le NERIUM OLEANDER**

Recherches pharmacologiques sur le Nerium Oleander

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

le 12 Juillet 1945

PAR

JEANNE DELMAS

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION : PHARMACIE)

JURY	{	MM. A. ASTRUC, Doyen, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs.</i>
		A. JUILLET, Professeur		
		J. GIROUX, Professeur.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

1945

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM.	
A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☞)	Doyen.
E. CANALS (I. P. ☞)	Assesseur.
TOURRETTE (I. P. ☞)	Secrétaire.

PROFESSEURS

MM.	
A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☞)	Phar. galénique et pharmacodynamie.
C. HOLLANDE (I. P. ☞)	Zoologie et micro-biologie.
A. JUILLET (I. P. ☞)	Botanique et matière médicale.
E. CANALS (I. P. ☞)	Physique.
P. JAULMES (A. ☞)	Analyse et Toxicologie.
R. DOLIQUE (A. ☞)	Chimie minérale et Pharmacie industrielle.
J. GIROUX, professeur sans chaire.	Pharmacodynamie.
R. GRANGER, chargé du cours	Chimie organique et chimie biologique.
P. CASTEL (A. ☞) chargé du cours.	Pharmacie chimique.

DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (✱, I. P. ☞, ☛)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	
M. MOUSSERON, (A. ☞) professeur à la Faculté des Sciences.	
A. FAUCON (O ✱, I. P. ☞) ☛, C GO ✱)	

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	
A. JUILLET (I.P. ☞)	Botanique.
E. CANALS (I.P. ☞)	Hydrologie.
P. JAULMES (A. ☞)	Toxicologie.
R. DOLIQUE (A. ☞)	Pharmacie industrielle.
R. GRANGER	Chimie organique.
J. GIROUX	Physiologie.
J. SUSPLUGAS	Cryptogamie et Zoologie.
L. ASTRUC	Législation pharmaceutique.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	
L. FARRÉ (I. P. ☞)	Chimie et Pharmacie.
J. SUSPLUGAS	Histoire naturelle.
R. MARIGNAN	Chimie.

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les thèse ou synthèses qui sont présentées



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Mort pour la France.

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ASTRUC

Doyen de la Faculté de Pharmacie,
Professeur de Pharmacie galénique et Pharmacodynamie
Correspondant national de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUILLET

Professeur de Matière médicale et de Botanique
à la Faculté de Pharmacie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GIROUX

Professeur sans chaire à la Faculté de Pharmacie

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Après plusieurs années passées loin de la Faculté, ce fut pour nous une véritable joie de pouvoir revenir dans cette maison pour nous y consacrer à un travail de recherches sous la direction de Messieurs les Professeurs ASTRUC et GIROUX.

Monsieur le Doyen ASTRUC a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire. Ce maître nous a prodigué ses conseils et ses encouragements ; avec une indulgente compréhension, il a accepté que certaines obligations, professionnelles ou autres, soient notre principal souci et il nous a pardonné les retards, les arrêts même dans la préparation de notre thèse. La sollicitude de Monsieur le Doyen ASTRUC ne s'est d'ailleurs pas bornée à nous guider dans notre travail de thèse, à maintes reprises il nous a aidée à résoudre des difficultés d'ordre professionnel ou personnel. C'est avec gratitude que nous le remercions de cette sympathie agissante et que nous l'assurons aujourd'hui de notre respectueuse affection.

Monsieur le Professeur JUILLET a bien voulu nous faire la joie d'accepter de juger notre travail. Il nous a accueilli toujours avec tant de bonté que nous n'avons pas hésité à le déranger souvent, et chaque fois nous avons trouvé auprès de lui, outre le conseil demandé, le bénéfice d'un entretien riche de sa grande culture. Que ce maître dont les cours si vivants, si lumineux restent, après des années, un des meilleurs souvenirs de notre vie d'étudiante, veuille bien agréer l'assurance de notre reconnaissance et de notre fidèle attachement.

Monsieur le Professeur GIROUX nous a guidée dans notre travail, en particulier il nous a initiée à cette science si complexe qu'est la Pharmacodynamie et qui était pour nous une inconnue.

Son aide nous a permis après plusieurs années de nous réadapter sans peine à la reprise d'études théoriques et de laboratoire. A l'autorité scientifique Monsieur GIROUX a ajouté la patience et le dévouement d'une amitié déjà ancienne ; nous l'en remercions aujourd'hui et nous lui offrons nos vœux pour une ascension continue dans sa carrière universitaire.

Enfin, nous voudrions dire avec une clairvoyance accrue par le recul du temps ce que sont nos maîtres de la Faculté pour l'étudiant d'abord, pour le praticien ensuite et nous tenons à rendre hommage à cette sorte de lien intellectuel et moral qui, après le séjour à la Faculté, persiste en se fortifiant et donne au praticien l'impression qu'il reste l'objet de la sollicitude amicale de ses anciens maîtres.

Nous n'aurions garde d'oublier Monsieur IRISSOU, ancien pharmacien-chef des Hospices de Montpellier, notre maître de stage et notre chef de service pendant nos années d'internat ; durant notre séjour à l'Hôpital il a été le premier à nous faire connaître et aimer notre profession. De ses leçons est née en nous cette prédilection pour la Pharmacie galénique qui devait être, pour une part importante, à l'origine de notre orientation vers le laboratoire de Monsieur le Doyen ASTRUC. Nous lui exprimons notre gratitude pour nous avoir enseigné par son exemple l'*Art* du pharmacien avec tout le sens que ce mot comporte dans cette formule *F. S. A.* qui malheureusement disparaît de plus en plus des ordonnances magistrales et qui rappelait au praticien que sa préoccupation constante devait être de délivrer une préparation *faite selon l'art*, une préparation parfaite.

Nos remerciements vont également à Messieurs SUSPLUGAS et GRANGER pour l'empressement avec lequel ils ont aidé à chaque occasion leur ancienne condisciple.

Nous devons enfin remercier tous nos camarades du Laboratoire de Pharmacie galénique et de Pharmacodynamie qui, selon la tradition établie dans ce laboratoire du travail en équipe, nous ont apporté une aide efficace dans nos recherches.

INTRODUCTION

On sait comment, grâce à la multiplicité et à l'ingéniosité des méthodes d'examen modernes qui ont permis dans de nombreux cas de pénétrer le mécanisme de la symptomatologie, on est arrivé à distinguer, en pathologie cardiaque, toute une gamme d'affections ; et l'on est surpris de voir opposer à cette multiplicité des troubles du fonctionnement du cœur un arsenal thérapeutique relativement pauvre et nullement en rapport désormais avec la variété des diagnostics portés.

Aussi, parmi tous les problèmes qui peuvent se présenter au choix d'un pharmacien désireux de consacrer une partie de son activité à l'étude des drogues végétales, la recherche des propriétés d'un médicament cardiaque devait, semble-t-il, lui procurer toute satisfaction en lui donnant l'impression de faire œuvre utile. C'est la raison pour laquelle nous avons été particulièrement heureuse lorsque Messieurs les Professeurs ASTRUC et GIROUX ont bien voulu nous confier un travail sur le *Nerium Oleander* L. (Apocynacée).

Ces auteurs ont indiqué [1] comment, à la suite d'un article de R. CORTESI [2], ils avaient été amenés à l'étude de ce végétal si abondant dans la région méditerranéenne. R. CORTESI termine en effet une excellente mise au point de la Chimie, de la Pharmacologie et de la Toxicité du *Nerium Oleander* par cette conclusion :

« Toutes ces recherches laissent donc supposer que le Laurier-rose pourrait remplacer le Strophantus. Il faut regretter qu'elles aient porté plutôt sur les glucosides que sur la plante elle-même. Quels seraient les résultats, avec les préparations galéniques correspondantes : extrait, teinture, extrait fluide, etc. ? doit-on

employer de préférence la feuille ou l'écorce ? La graine elle-même, déjà presque introuvable avant la guerre, est-elle aussi active que *Semen strophanti* ? »

CORTESI a donc posé plusieurs problèmes galéniques.

C'est l'étude de l'un d'eux qu'ont entrepris MM. ASTRUC et GIROUX, avec l'intention de faire procéder éventuellement à des essais cliniques.

Mais, pour un tel travail, qui prend sa place dans la suite des recherches effectuées depuis déjà de nombreuses années au Laboratoire de Pharmacie galénique et de Pharmacodynamie sur l'étude pharmacologique des préparations galéniques des plantes indigènes, il fallait, si je puis me permettre cette expression, « déblayer le terrain ». C'est précisément ce travail de déblayage qui nous a été confié.

Ce but pour être atteint devait comporter logiquement, d'abord une enquête aussi complète que possible de nos connaissances à ce jour sur le *Nerium Oleander* ; cette mise au point historique constituera la première partie de notre travail.

Il nous fallait ensuite, avec une technique déterminée, entreprendre une large investigation sur les qualités du *Nerium Oleander*. Ce travail de recherches personnelles constituera la deuxième partie de notre thèse.

La première partie de notre travail est donc une mise au point historique de ce que nous savons sur le *Nerium Oleander*, elle comprend trois chapitres.

Le premier chapitre est réservé aux recherches botaniques. Il comporte une étude de la synonymie, de la localisation géographique et de la culture du Laurier-rose et une étude de la morphologie et de l'anatomie des organes les plus susceptibles d'être utilisés dans l'art pharmaceutique, c'est-à-dire : l'écorce de la tige, la feuille et la graine.

Le chapitre II est consacré aux recherches chimiques. Dans ce chapitre nous avons relaté tous les travaux sur la chimie du *Nerium Oleander* d'une façon assez détaillée pour que les chercheurs puissent trouver éventuellement les renseignements les aidant à résoudre ou à expliquer tout au moins les difficultés qu'ils peuvent rencontrer.

Dans le troisième chapitre nous traitons plus spécialement la question pharmacologique. Après un historique rapide, nous avons fait une mise au point des recherches expérimentales puis des essais cliniques.

Nos recherches personnelles sur les propriétés générales du *Nerium* font l'objet de la deuxième partie de ce travail.

Le premier chapitre est consacré aux recherches galéniques. Nous avons décidé de faire porter notre étude sur l'écorce de la tige et sur la feuille du Laurier-rose.

Nous souvenant d'une part de l'influence de la stabilisation sur les plantes, qui arrête les processus fermentaires et diastatiques particulièrement importants dans le cas des principes actifs des drogues appartenant au groupe digitalique, nous avons opéré à la fois sur les organes simplement séchés à l'ombre et sur les organes préalablement stabilisés. De plus, toujours avec ce souci que notre enquête soit aussi large que possible, nous avons épuisé les organes avec différents solvants, à savoir : eau distillée, alcools à 30°, 60°, 70°, 80°. La forme extrait fluide a retenu notre attention parce qu'elle est facile à expérimenter dans des essais pharmacodynamiques et qu'elle correspond poids pour poids à la drogue qui a servi à la préparer. Ce sont donc en définitive vingt extraits fluides qu'il nous a fallu préparer. Les extraits obtenus, nous avons étudié leurs caractères galéniques, déterminé les constantes physico-chimiques : densité, extrait sec, cendres, et envisagé le problème de la préparation d'extraits plus riches en principes actifs et d'une meilleure conservation.

Dans le chapitre II de nos recherches personnelles nous avons entrepris l'étude pharmacodynamique de nos extraits. Comme technique, nous avons choisi la technique du cœur « *in situ* » de chien pour diverses raisons dont les plus importantes sont que ce procédé permet d'abord de réaliser l'inscription des mouvements de l'oreillette et du ventricule et simultanément de la pression carotidienne et du volume du rein, et par cet enregistrement de donner des indications objectives sur les propriétés

du produit essayé et ensuite d'assister *de visu* à l'action du médicament sur le cœur et de pouvoir noter ainsi tous les effets, toutes les fluctuations provoqués par ce médicament.

Ainsi donc, le plan de notre travail sera le suivant :

PREMIÈRE PARTIE

Mise au point de nos connaissances sur le *Nerium Oleander*.

CHAPITRE I : *Recherches botaniques.*

- A. Synonymie.
- B. Localisation géographique et culture.
- C. Morphologie.
- D. Anatomie.

CHAPITRE II : *Recherches chimiques.*

CHAPITRE III : *Recherches pharmacologiques.*

- A. Recherches expérimentales.
- B. Essais cliniques.

DEUXIÈME PARTIE

Recherches personnelles sur le *Nerium Oleander*.

CHAPITRE I : *Recherches galéniques.*

- A. Choix des organes.
- B. Choix de la forme galénique et préparation des extraits.
- C. Caractères des extraits.
- D. Constantes physico-chimiques des extraits.

CHAPITRE II : *Recherches pharmacodynamiques :*

Action sur le cœur « in situ » de chien.

— Action des extraits d'écorces :

- a) non stabilisées,
- b) stabilisées.

— Action des extraits de feuilles :

- a) non stabilisées,
- b) stabilisées.

PREMIÈRE PARTIE

MISE AU POINT DE NOS CONNAISSANCES SUR LE « NERIUM OLEANDER »

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES BOTANIQUES

A. Synonymie.

D'après l'*Index Kewensis* et ses Suppléments, le *Nerium Oleander* L. est synonyme de : *Nerium carneum* Hort. ex Dumort, Cours. Bot. cult., édit. II, III, 268 ; de *Nerium floridum* Salsib., Prod. 147 ; de *Nerium grandiflorum* Desf., Tabl., édit. II, 92 ; de *Nerium lauriforme* Lamb., Fl. Fr., II, 229 ; de *Nerium splendens*, Hort. ex Post Mag. Post. III (1837), 73 ; de *Nerium japonicum*, Hort. ex gentil, Rl. Cult. Serres jard. Post. Brux., 130 (1907).

L. PLANCHON (1894) [3] indique également que *Nerium Oleander* L. est identique au *Rhododendron* de DODOENS, au *Rhododaphne* de CESALPIN, au *Nerium floribus rubescentibus* de CASPAR BAUHIN, au *Nerium seu rhododendron flore rubro* de JEAN BAUHIN.

H. LÉCLERC [4] rapporte que le *Nerium Oleander* est décrit sous le nom de *Rosa laurea* par APULÉE. C'est le *Nerion* des Grecs.

Les noms vulgaires sont nombreux : *Laurier-rose*, *Laurose*, *Laurelle*, *Oleandre*, *Rosage*, *Rosagine*, *fleur de Saint-Joseph*, etc., en France ; *Delfa* chez les Arabes ; *Hitia* en Kabylie ; *Kay-dao-Le* en Cochinchine ; *Kamir* dans l'Inde, etc. C'est le *Cortex Rosaginis* des Pharmaciens allemands. C'est également le *Rosenlorbeer* (Laurier-rose), le *Bitterlorbeer* (Laurier-amer) des Allemands.

Le *Nerium Oleander* comprend un certain nombre de variétés horticoles : une à fleurs simples, les autres à corolles superposées, à fleurs doubles, et de teinte variant du blanc au rose, au jaune, au rouge saumoné et cuivré. Parmi ces variétés certaines d'entre elles sont antérieures à 1875 mais d'autres beaucoup plus intéressantes ont été obtenues dans la région de Montpellier par un horticulteur pépiniériste bien connu, Félix SAHUT, dont le nom reste attaché à la découverte du phylloxéra aux côtés des noms de Jules-Émile PLANCHON, de Gaston BAZILLE et de Jules LICHTENSTEIN. Certaines ont été dédiées à des personnalités de l'époque. Quelques représentants des variétés créées par Félix SAHUT font encore l'ornement des jardins de la promenade du Peyrou (a).

B. Localisation géographique et culture.

Le *Nerium Oleander* se rencontre à l'état spontané dans les contrées chaudes et tempérées des deux continents, en parti-

(a) Pour ces variétés, voir : *Le Laurier-rose à Montpellier et dans les régions méridionales*. — Rapport sur la collection de Neriums de M. SAHUT, présenté au nom de la Commission florale à la Société d'Horticulture et d'Histoire naturelle de l'Hérault, par Charles CAVALIER (Montpellier, 1875).

culier les bords des cours d'eau, dans le lit des torrents à demi-desséchés (le nom de *Nerium* vient du grec νερος, humide).

C'est ainsi qu'il est fréquent sur tout le pourtour méditerranéen, en Afrique du Nord, en Italie, en Espagne. En France, le Laurier-rose a été extrêmement répandu, à l'époque tertiaire (pliocène), la température et les chutes de pluie étant selon toute vraisemblance, plus élevées à cette époque que de nos jours. C'est ainsi qu'on le retrouve dans les tufs de Meximieux, dans le département de l'Ain (BRAUN-BLANQUET, 1924) [5]. D'après L. PLANCHON (1894) [3], il vivait même autrefois dans le centre de l'Europe. Actuellement il n'existe plus à l'état spontané que sur la côte d'Azur, en particulier dans le département du Var, et en Corse ; on le retrouve dans l'Inde, en Cochinchine, à la Réunion, à la Martinique, etc. L. PLANCHON indique aussi qu'il convient de « préférer autant que possible les spécimens provenant des régions chaudes, comme plus riches en principes actifs ».

Sa culture est facile puisqu'on peut l'obtenir par marcottes ou simplement par boutures. Placées dans l'eau d'un vase de verre exposé au soleil, ces boutures se garnissent de racines rapidement, et mieux encore si on a eu soin d'inciser la partie inférieure du rameau immergé.

Le Laurier-rose est d'ailleurs une plante d'ornement très répandue dans nos squares et dans les jardins du Midi de la France ; il doit cette faveur non seulement à la facilité de sa culture, mais encore à son port élégant, à ses feuilles persistantes, à l'éclat de ses fleurs, à l'abondance et à la durée de sa floraison qui se prolonge durant une période d'au moins quatre mois (juin à octobre). Charles CAVALLIER, qui en 1875 [6] avait mené campagne en faveur de l'utilisation du *Nerium* comme ornement de nos jardins, en vantait les charmes dans la Nature. « Il ornemente, d'une façon à nulle autre pareille, le fond des ravins et les eaux courantes. Sa présence sur les bords de l'Eurotas a puissamment contribué à la célébrité de ce fleuve de la Laconie, que les poètes ont chanté. Ceux enfin, qui ont parcouru la Corse ou notre colonie algérienne, vous diront quel charme

incomparable communique à ses divers cours d'eau cet arbuste vraiment sans rival.

« En effet, lorsqu'on les regarde d'une certaine distance, ces fleuves et ces rivières, en se déroulant dans la plaine, ressemblent à d'immenses guirlandes de roses, qu'on ne se lasserait jamais d'admirer.

« C'est pourquoi, Messieurs, s'il nous était donné, comme au fils de Priam, de décerner la Pomme d'or au plus bel arbuste servant à l'ornementation de nos jardins, dans nos contrées méridionales, notre choix serait unanime, et nous attribuerions volontiers au Laurier-rose la palme de la beauté, sans avoir à redouter ni la colère, ni les fureurs de Junon. »

Pour des cultures en vue d'une utilisation industrielle éventuelle, il conviendrait de se rappeler que le *Nerium Oleander* préfère un sol léger, sablonneux, assez riche en humus et surtout fortement humide au moins pendant une partie de l'année, en tout cas jamais complètement desséché. D'autre part, une température relativement élevée lui est nécessaire pour un bon développement ; cependant il doit être d'autant plus irrigué que la température est plus forte ; enfin, le *Nerium* est assez sensible au froid ; il est déjà fortement endommagé vers — 6°, — 8° ; toutefois le tronc résiste et l'arbuste se reconstitue avec une grande facilité ; par contre, il meurt à coup sûr vers — 10°, — 12°.

Ces conditions optima de végétation sont parfaitement réalisées dans la nature sur les alluvions sablonneuses des oueds de l'Afrique du Nord, et en particulier au Maroc où nous savons qu'il existe à l'état spontané. Voici d'ailleurs ce qu'écrivaient à ce sujet BRAUN-BLANQUET et MAIRE en 1924, dans un compte rendu de l'Herborisation au Maroc de la Société botanique de France [5] : « La forêt-galerie de haute taille telle qu'on l'observe par exemple dans le midi de l'Espagne entre Algésiras et Rondo, n'existe plus guère au Maroc. Elle y est remplacée par des groupements arbustifs de *Nerium* et de *Tamaris*, qui cependant dépassent de beaucoup la taille d'un homme. L'extension de ces peuplements riverains est en rapport avec le niveau relativement élevé des eaux phréatiques, le *Nerium* dépérit dès que

ses racines restent à sec pendant l'été. Les peuplements à *Nerium Oleander* paraissent constituer une association assez bien définie, correspondant quant à l'économie de l'eau, à l'aunaie à *Alnus incana* de l'Europe moyenne (a).

Le bétail recherchant l'ombre piétine souvent parmi les buissons et ouvre la voie à la pénétration d'espèces rudérales, nitrophiles. Le peuplement du *Nerium Oleander*, relevé dans la localité sus-mentionnée (b), comprend :

Quantités sociologiques.

PHANÉROPHYTES :			GÉOPHYTES :		
3	2	<i>Nerium Oleander</i>	2	1-2	<i>Arisarum spec.</i>
CHAMÉPHYTES :			1	1	<i>Mentha rotundifolia</i>
1	1	<i>Inula viscosa</i>	THÉROPHYTES :		
HÉMICRYPTOPHYTES :			1	1 *	<i>Poa annua</i>
+	1 *	<i>Rumex crispus</i>	+	1 *	<i>Cerastium glomeratum</i>
+	1 *	<i>Potentilla reptans</i>	+	1 *	<i>Ranunculus sardans</i>
+	1 *	<i>Erodium moschatum</i>	+	1	<i>Diploaxis tenuisiliqua</i>
+	1	<i>Daucus maximus</i>	+	1	<i>Medicago lappacea</i>
+	1	<i>Cynoglossum creticum</i>	+	1	<i>Erodium malacoïdes</i>
+	1	<i>Echium plantagineum</i>	1	1 *	<i>Euphorbia Peplus</i>
+	1 *	<i>Verbena officinalis</i>	3	2 *	<i>Torilis nodosa</i>
+	1	<i>Scrofularia sambucifolia</i>	+	1 *	<i>Anagallis caerulea</i>
+	1	<i>Scabiosa maritima</i>	+	1	<i>Stachys Ocymastrum</i>
+	1 *	<i>Crepis taraxacifolia</i>	+	1 *	<i>Sheardia arvensis</i>
			+	1	<i>Urospermum picroïdes</i>
			+	1 *	<i>Sanchus oleraceus</i>

L'astérisque indique les espèces répandues dans l'Europe moyenne.

En France, si l'on voulait obtenir des cultures stables qui ne soient pas à la merci d'un hiver un peu rude, il conviendrait de le cultiver sur la côte d'Azur, depuis la frontière italienne jusqu'aux environs de Toulon, de préférence sur les grèves d'un fleuve côtier.

On pourra sans doute le cultiver en d'autres endroits du pour-

(a) Cette Néraiaie représente très probablement, pour une part tout au moins, un état dégradé d'une forêt-galerie à *Populus alba* aujourd'hui détruite.

(b) Affluent de l'Oued Innaouen près de Sidi Djellil.

tour méditerranéen, de préférence en des lieux abrités du vent du Nord, mais on courra toujours le risque de voir la culture anéantie par un hiver rigoureux. C'est ainsi que d'après CAVALLIER (1875) [6], les Lauriers-roses de la région montpelliéraine n'ont pas résisté aux rigueurs de l'hiver de 1870.

Le littoral espagnol serait également, à notre avis, un lieu de culture possible en raison de la modicité relative du prix de la propriété et de celui de la main-d'œuvre.

C. Morphologie.

Le *Nerium Oleander* est un grand arbuste touffu qui pousse en buisson toujours vert de 2 à 5 m. de hauteur. Les branches multiples à écorce grisâtre sont garnies de feuilles persistantes à limbe lancéolé, vert foncé à la face supérieure, et vert pâle, à la face inférieure.

Les fleurs nombreuses, en cymes terminales, sont d'un beau rose à l'état sauvage et deviennent blanches, saumonées ou rouges par la culture. La corolle pentamère et tordue est souvent doublée par la culture et offre une belle couronne à la gorge. Les cinq étamines insérées sur la corolle par un court filet sont sagittées et possèdent cinq longs prolongements plumeux s'enroulant ensemble en spirale à la manière des brins d'une corde.

La fleur possède un ovaire biloculaire qui donne naissance à un fruit composé de deux follicules allongés déhiscent, renfermant de nombreuses graines soyeuses à aigrette.

Dans la description des organes, nous nous bornerons à l'examen de l'écorce de la tige et de la feuille, que nous avons étudiées au point de vue pharmacologique ; nous décrirons aussi la graine, qui peut présenter un certain intérêt à ce même point de vue.

ÉCORCE DE LA TIGE. — L'écorce, de couleur vert jaunâtre dans les parties jeunes, devient grisâtre en vieillissant. La *face interne* est blanc verdâtre, la *section* verte. L'*écorce jeune* est assez épaisse par rapport au bois (un liquide lactescent s'écoule dans la région interne de cette écorce) ; l'*écorce âgée* n'est pas très épaisse et reste habituellement verte à l'intérieur ; la région externe est mince et assez dure.

FEUILLE. — Les feuilles persistantes sont le plus souvent disposées sur la tige par verticilles de 3 : elles sont parfois opposées. Elles forment avec la tige un angle aigu. Elles sont glabres et munies d'un court *pétiole* (inexistant dans les jeunes feuilles) de 1/2 cm. renflé à la base, qui laisse sur la tige une cicatrice triangulaire à base supérieure. La partie renflée du pétiole porte dans l'angle qu'il fait avec la tige des « appendices que l'on a coutume de considérer comme des nectaires [7] ».

Le limbe est lancéolé, étroit, de 12 cm. sur 2 en général, mais souvent plus grand et pouvant mesurer jusqu'à 27 cm. sur 3; de port rigide, il a la consistance et la souplesse du cuir. Le bord est entier, la pointe aiguë.

La *face supérieure* est vert foncé, de surface grenue finement chagrinée, à aspect de cuir ; la *face inférieure* est de teinte plus claire et plus terne. La *nervure médiane* dessine une ligne blanchâtre sur la face supérieure ; elle est très saillante sur la face inférieure ; il en part de très fines nervures parallèles se dirigeant sur le bord de la feuille, ces nervures secondaires sont parfois bifurquées.

La feuille a une saveur âcre et amère, pas d'odeur ; coupée ou incisée à l'état frais, elle laisse écouler un abondant suc laiteux.

GRAINE. — Les graines sont renfermées en grand nombre dans le *fruit* constitué par deux follicules allongés cylindriques et déhiscent. La graine est petite (8 mm. sur 1 à 2 mm.), allongée, fusiforme, très légère, de teinte jaunâtre, sans odeur, à saveur très amère. Elle est recouverte de poils soyeux dirigés de bas en haut et de plus en plus longs en allant vers le sommet de la graine où ils forment une aigrette. La graine privée de ses poils par grattage est brun foncé, plate, carénée, avec une arête marquée sur le dos.

D. Anatomie.

ECORCE DE LA TIGE. — L'écorce comprend sur la tige jeune un *épiderme* cutinisé à stomates peu nombreux, parfois [8] quelques cellules non cutinisées sont prolongées en poils courts à

parois épaisses et à cavités réduites. Sur la tige plus âgée il se forme du suber aux dépens de l'épiderme.

Le liège comprend plusieurs rangs de cellules aplaties de teinte brunâtre.

Le *derme* est constitué par :

a) Une zone externe collenchymateuse de plusieurs rangées de cellules à cavités arrondies, renfermant peu de chlorophylle dans la tige jeune. Certaines de ces cellules contiennent un suc cellulaire rouge. Dans la tige âgée cette zone est riche en chlorophylle et en grains d'amidon ; elle contient aussi des mûcles d'oxalate de calcium.

b) Une zone interne formée de grandes cellules à parois minces, légèrement aplaties dans le sens tangentiel. Beaucoup de ces cellules renferment des mûcles d'oxalate de calcium et des grains d'amidon très nombreux au voisinage du péricycle.

Des *laticifères* existent dans le derme, le péricycle et le liber.

FEUILLE. — Pétiole. — Une coupe pratiquée dans le pétiole présente :

Un épiderme à cellules petites de section carrée et à paroi extérieure épaisse et fortement cutinisée, portant des poils courts et peu nombreux à la face supérieure.

Sous les deux épidermes est situé un *collenchyme* à cellules arrondies qui est plus épais sur le côté convexe et qui contient quelques grains de chlorophylle.

Un tissu fondamental, constitué par un parenchyme formé de cellules chlorophylliennes avec beaucoup d'amidon, des mûcles d'oxalate de calcium et quelques laticifères circulant entre les cellules.

Au centre, on rencontre un arc *libéro-ligneux* avec liber interne accompagné de chaque côté et suivant le niveau de la coupe, de un ou deux faisceaux libéro-ligneux plus petits. Le dos de chaque faisceau est occupé par un endoderme amylofère et un péricycle fibreux incomplet.

Des laticifères sont abondants dans la nervure et plus rares dans le derme.

Les appendices, en coupe transversale, semblent formés d'une

mince membrane formant une cavité arrondie, renfermant un liquide réducteur.

Limbe. — L'anatomie du limbe du *Nerium Oleander* est trop connue pour que nous y insistions longuement. Nous nous contenterons d'en rappeler les traits essentiels.

L'*épiderme* supérieur d'une feuille adulte est formé de cellules régulières, plus larges que hautes, recouvertes d'une cuticule épaisse ; il ne présente ni poils ni stomates.

Sous l'*épiderme* on a un *hypoderme* aqueux comprenant deux ou trois rangs de cellules incolores à parois épaisses et à contenu aqueux. On le considère comme la continuation du collenchyme pétioleaire ; les cellules arrondies sont devenues rectangulaires. Parfois au niveau des nervures secondaires le collenchyme envoie un « prolongement qui va rejoindre l'endoderme du faisceau et constitue des sortes d'armatures collenchymateuses au travers du limbe » [7].

Sous l'*épiderme* on a trois rangées de cellules palissadiques très allongées ; certaines de ces cellules s'arrondissent et contiennent parfois un très gros oursin.

Le parenchyme lacuneux constitué par un tissu très lâche, occupe à peu près la moitié de la hauteur du limbe.

L'*épiderme* inférieur est formé de cellules en général plus petites et moins fortement cutinisées que celles de l'*épiderme* supérieur.

L'*épiderme* inférieur de la feuille adulte est dépourvu de poils et de stomates. Ceux-ci sont localisés dans des invaginations de l'*épiderme* inférieur appelées *cryptes*.

Nous avons déjà vu que le *Nerium Oleander* vivait à l'état spontané dans les pays chauds et secs. Ces *cryptes* protégées par de nombreux poils abritant les stomates constituent un caractère de xérophilie qui permet au végétal de lutter contre une transpiration excessive. L'*hypoderme* aqueux protégé par un *épiderme* à cuticule épaisse répondrait au même but et constituerait un autre moyen de protection de la plante.

La *nervure médiane* présente des *épidermes* très fortement cutinisés ; elle possède un faisceau central dans lequel le tissu

libéro-ligneux est arqué et ouvert à la partie supérieure. Le bois en arc est formé de vaisseaux disposés radialement par deux ou trois et séparés par des rayons médullaires de un ou deux rangs et par du parenchyme. Le liber interne et le liber externe forment dans la nervure de la feuille âgée une bande presque continue autour du xylème.

Les laticifères sont comme dans le pétiole, abondants dans la nervure et plus rares dans le derme.

GRAINE. — La graine possède un albumen mince, un embryon droit, charnu, à cotylédons plans, à radicule supère.

Les téguments sont constitués par un épiderme à cellules inégales s'allongeant souvent en poils unicellulaires à lumen étroit et à parois épaisses.

Sous l'épiderme on trouve une zone de cellules de plus en plus écrasées à mesure qu'on se rapproche de l'albumen.

L'albumen est constitué par un rang de cellules quadrangulaires, à membrane épaisse, puis de 4 à 5 assises de cellules polyédriques assez grandes et devenant informes près de l'embryon.

Au centre on a un embryon mince, méristématique, parenchymateux. La graine est dépourvue d'amidon et de chloroplastes, elle contient de l'huile et de l'oxalate de calcium.

Les laticifères, peu nombreux, se trouvent dans les téguments sous l'épiderme. Ils sont hexagonaux, de 9 à 12 μ de diamètre ; il y en a de 8 à 12 au mm².

CHAPITRE DEUXIÈME

RECHERCHES CHIMIQUES SUR LE « NERIUM OLEANDER »

La première indication sur la composition des principes du Laurier-rose nous est donnée en 1732 par LÉMERY dans son « *Traité Universel des drogues simples* » [9]. Elle est d'ailleurs très sommaire puisque cet auteur se contente d'indiquer que le Laurier-rose « contient beaucoup de sel essentiel et d'huile ».

En 1832, le Dictionnaire de MÉRAT et de LENS relate un premier essai d'analyse publié dans le *Bulletin de Pharmacie* de 1832. On a extrait des feuilles « de l'acide gallique à l'état libre, du muriate de chaux, une petite quantité de sulfate de chaux, une matière muqueuse animale, une autre qui précipite par l'acétate de plomb, une matière blanche féculiforme, de la résine verte, un principe volatil ».

En 1855 LACORNSKI [10] effectue toute une série de réactions sur le produit d'épuisement de la feuille par l'eau et sur les corps résultant du traitement de l'extrait mou (obtenu en évaporant la liqueur aqueuse d'épuisement) par l'alcool et l'éther dans diverses conditions. Il obtient une série de produits non définis à propriétés chimiques et physiologiques très variées.

En 1856, LATOUR [11] extrait des feuilles du Laurier-rose une substance résineuse âcre et amère.

En 1861, LUKOMSKI [12] « retire différents principes immédiats contenus dans le Laurier-rose, dont deux surtout qui méritent de fixer l'attention des savants : l'un par sa puissance toxique, l'autre parce que ses propriétés physiques et chimiques le rapprochent de la curarine. Je donne (nous citons l'auteur) au premier le nom d'*Oleandrin*, au second celui de *Pseudo-curarine*.

Pour la préparation de ces corps l'auteur indique que le meilleur procédé consiste à précipiter exactement une décoction aqueuse concentrée de feuilles et de branches par du tannin. Le précipité est lavé à l'eau froide et traité par une solution aqueuse de tannin qui dissout le tannate de pseudo-curarine et laisse indissous le tannate d'oléandrine. Le tannate pseudo-curarine est décomposé par ébullition de sa solution avec du protoxyde de plomb (massicot en poudre très fine) et agitation continue. On filtre, on évapore à siccité. Le résidu de l'évaporation est traité à plusieurs reprises par l'éther pour enlever les traces d'oléandrine qui auraient pu être entraînées. Le résidu est dissous dans l'alcool absolu et la solution filtrée est évaporée à siccité à une douce chaleur. Quant au tannate oléandrique, insoluble dans la solution aqueuse de tannin, il est dissout dans l'éther sulfurique et la solution est traitée par la chaux vive qui s'empare du tannin. La solution éthérée est filtrée et abandonnée à l'évaporation spontanée.

L'*Oléandrine* est un corps résinoïde incolore en couche très mince, jaunâtre en masse. Elle est inodore, très amère, semicristalline, très soluble dans l'alcool et l'éther sulfurique, soluble à chaud dans l'huile d'olive, très peu soluble dans l'eau ; et cependant l'auteur l'extrait de la liqueur d'épuisement aqueux de la plante ; elle doit donc exister dans la plante sous une combinaison soluble.

L'oléandrine est fusible, volatilisable et altérable par la chaleur à une température inférieure à 100°. L'auteur pense que l'oléandrine « doit être considérée comme un alcaloïde ; car, sans posséder des propriétés alcalines énergiques, sa solution aqueuse très concentrée ramène légèrement au bleu le papier rouge de tournesol ». Elle ne peut pas se combiner avec des bases puissantes ; avec les acides elle paraît donner des sels non cristal-

lisables, un peu plus solubles dans l'eau qu'elle ne l'est elle-même ; elle est très soluble dans l'alcool et l'éther sulfurique. Elle est précipitée par le tannin avec lequel elle donne un tannate, assez dense, insoluble dans l'eau même acidulée, très soluble dans l'alcool et l'éther, décomposable par les bases. WURTZ *in* LUKOMSKI [12], qui s'est intéressé au travail de l'auteur, a constaté que l'oléandrine était azotée et il conclut que ce corps, « sans posséder des propriétés alcalines énergiques et sans présenter d'une manière bien tranchée les caractères propres aux alcaloïdes, ne peut, tout bien considéré, être rapporté qu'au groupe de ces corps ».

La *Pseudo-curarine* est un corps amorphe se présentant sous l'aspect d'un vernis jaunâtre, transparent en couche mince. Elle est inodore, insipide, mais laissant une sensation d'âcreté à la gorge. Elle est très soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans l'éther sulfurique et l'essence de térébenthine. Exposée à la chaleur, nous dit l'auteur, elle fond, entre en ébullition, brunit, se boursofle, répand des vapeurs à odeur de corne brûlée et laisse un résidu de charbon.

L'auteur pense que « la pseudo-curarine est, sans la moindre contestation, un alcaloïde ; elle peut neutraliser les acides les plus puissants en formant des sels non cristallisables, pour la plupart très solubles dans l'eau et dans l'alcool et très peu solubles dans l'éther sulfurique » ; la solution de pseudo-curarine ramène au bleu le papier de tournesol rouge. L'ammoniaque ne produit aucun effet. Chauffée à l'ébullition avec de la potasse, elle dégage de l'ammoniaque, d'où l'on peut conclure que la pseudo-curarine est azotée.

Traitée par le tannin, elle donne un précipité blanchâtre soluble dans un excès de tannin, soluble aussi par la chaleur et se reformant par refroidissement. Ce précipité est soluble dans l'eau acidulée ; assez soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'éther, il est décomposable par les bases.

En 1865, PELIKAN [13] expérimente diverses préparations de Laurier-rose dont l'action variée lui fait supposer la présence de principes actifs différents.

DE GIRARD, en 1866 [14], isole une oléandrine à côté d'un acide oléandrique d'action physiologique identique.

En 1876, BETELLI [15] étudie l'oléandrine préparée suivant les indications de LUKOMSKI. Il l'obtient sous forme d'un corps jaune clair, à peine cristallin, soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'alcool amylique, l'huile d'olive. Soumise à la chaleur, l'oléandrine se ramollit à 56°, fond à 70-75° en donnant une huile verdâtre qui brunit à 170° ; chauffée à 240° elle perd sa solubilité dans l'eau et sa toxicité ; cependant, sa solution dans l'alcool faible présente encore les réactions de l'alcaloïde. L'auteur a pu préparer le chlorhydrate d'oléandrine cristallisé. Il considère la pseudo-curarine comme un mélange renfermant un peu d'oléandrine.

GREENISCH (1881) [16] étudiant le *Nerium odorum*, dont on fait parfois une variété du *Nerium Oleander*, « retire de la racine de la plante deux substances amères : la *Neriodorine* transparente, jaune, à aspect de vernis analogue à l'oléandrine, et la *Neriodoréïne* analogue à la *Digitaléïne*, en poudre amorphe, jaune citron, toxique. Les deux corps lui semblent des glucosides ».

En 1883, SCHMIEDEBERG [17] extrait des feuilles fraîches du *Nerium Oleander* de jardinier, deux substances non azotées présentant la même activité cardiaque. L'une d'elles qu'il appelle provisoirement *Nériine* serait identique à la *Digitaline* de *Digitalis purpurea* ; l'autre, à laquelle il donne le nom d'*Oléandrine*, correspond par ses propriétés basiques essentielles à l'Oléandrine de LUKOMSKI et de BETELLI. En outre, les feuilles africaines renferment d'autres produits en assez forte proportion pouvant provenir de la désagrégation de la Nériine et de l'Oléandrine. L'un de ces produits que l'auteur appelle *Nérianthine* possède des propriétés montrant certaines ressemblances avec la digitaline, mais il est tout à fait inactif. Enfin, les feuilles de Laurier-rose contiennent les dérivés de la nériine et de l'oléandrine correspondant à la matière résineuse de la Digitale.

L'auteur extrait ces principes actifs en opérant de la façon suivante. Il prépare un extrait avec des feuilles sèches pulvérisées et de l'alcool à 50 %. Il traite cet extrait avec de l'extrait

de saturne et de l'ammoniaque. Il se forme au début un précipité jaune citron se composant d'une substance tannique résultant de la combinaison du plomb, que l'auteur n'étudie pas. Il se forme ensuite un précipité d'un blanc pur résultant de l'action du plomb sur la nériine. La précipitation n'est d'ailleurs pas complète, une partie restant probablement dans la solution sous forme de combinaison plombique.

On pourrait également obtenir la nériine en la précipitant par le tannin et en la dégageant de sa combinaison tannique par l'action de l'oxyde de zinc, en épuisant par l'alcool et en purifiant par précipitations fractionnées des solutions alcoolisées avec de l'alcool déshydraté.

On pourrait enfin obtenir la nériine par précipitation au moyen d'un réactif alcaloïdique à l'iodobismuthate de potassium en opérant en milieu acide.

Le filtrat jaunâtre restant après l'extraction de la nériine dans l'extrait hydroalcoolique est mis à l'étuve et l'on obtient, après évaporation d'une partie de l'alcool, la nérianthine sous forme de flocons clairs et légers que l'on sépare par filtration du liquide avant que tout l'alcool soit évaporé et avant que d'autres substances de couleur foncée se soient séparées qui souilleraient la nérianthine. La purification s'effectue en dissolvant le produit précédent dans un mélange hydro-alcoolique que l'on chauffe légèrement et auquel on fait subir une série de traitements successifs par l'éther. La nérianthine est ensuite séchée, dissoute dans l'alcool absolu chaud, cette solution est concentrée et on abandonne à cristallisation. On obtient ainsi une poudre blanche qui au microscope, semble être constituée de « petits disques ronds, très enchevêtrés ». D'après l'auteur la substance recueillie par ce procédé serait parfaitement pure.

Le filtrat privé de nérianthine est évaporé à l'étuve et après que tout l'alcool est chassé on recueille l'oléandrine sous forme d'une masse résineuse, à côté de nouvelles quantités de nérianthine, on filtre. On purifie en dissolvant cette masse résineuse dans de grandes quantités d'eau et en extrayant l'oléandrine par agitation avec du chloroforme. La solution chloroformique évaporée donne l'oléandrine.

Le filtrat séparé de l'oléandrine contient encore des proportions importantes d'oléandrine, de nériine et de produits de désagrégation de ces derniers corps.

La *Nériine* de SCHMIEDEBERG purifiée au maximum possède toutes les propriétés de la digitaline. Elle est jaune pâle, soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans le chloroforme, l'éther, la benzine. Chauffée avec l'acide chlorhydrique concentré, elle donne au liquide une teinte jaune ou jaune-vert suivant la pureté du produit. Avec l'acide sulfurique concentré et le bromure de potassium elle donne une coloration rouge. Les méthodes de précipitation sont également les mêmes que pour la digitaline, indique l'auteur (acide tannique, extrait de saturne en présence d'ammoniaque, réactifs alcaloïdiques divers). De légères différences dans les propriétés physiques et dans le comportement de ces deux substances avec l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et le brome disparaissent en purifiant davantage. En particulier, après séchage complet des deux corps avec l'acide sulfurique, « il se forme avec une préparation fraîche, une masse très friable ; après un long séjour dans un tube de verre bien fermé, elle perd cette propriété, devient coriace comme du caoutchouc et ne donne plus de solution claire par l'eau », et l'auteur de conclure : « Bien que l'identité de la nériine avec la digitaline ne puisse être exprimée avec assurance en raison du manque de données analytiques pour lesquelles les matériaux nécessaires font défaut, on peut dire avec certitude que les deux substances ont des rapports très étroits ».

L'*Oléandrine* est incolore, jaunâtre en couche très épaisse, d'aspect vitreux, soluble dans le chloroforme, l'alcool, et l'acide acétique moyennement concentré ; assez soluble dans l'éther et la benzine. Par évaporation très lente de sa solution dans l'eau alcoolisée, on l'obtient en tablettes minces, ne révélant au microscope aucune structure cristalline. Dissoute dans l'acide sulfurique concentré elle prend une coloration brunâtre qui devient rouge vif par addition de bromure de potassium. Chauffée avec les acides très étendus, l'oléandrine « donne une substance réduisant l'oxyde de cuivre en solution alcaline » et « une substance de couleur jaune, résinoïde, peu soluble dans l'eau, très soluble

dans l'alcool, le chloroforme et l'éther, laquelle comme la résine et la Digitale donne une réaction sulfobromique et, comme elle aussi, provoque des convulsions et des paralysies mortelles chez la grenouille ».

La *Nérianthine* a les mêmes caractères de solubilité que la digitaline dans l'alcool, l'eau, l'éther, le chloroforme et les acides étendus. Elle n'est pas azotée. Chauffée avec l'acide chlorhydrique concentré elle prend une coloration jaune vert. Avec l'acide sulfurique concentré et le bromure de potassium elle donne une belle coloration rouge caractéristique de la digitaline. Le liquide dans lequel on cristallise la nérianthine réduit très fortement l'oxyde de cuivre en solution alcaline. La nérianthine peut donc être considérée comme un glucoside.

Pour l'auteur, les réactions avec l'acide chlorhydrique ainsi qu'avec l'acide sulfurique en combinaison avec le brome et la pureté du corps obtenu signifient que l'on a sans doute affaire à un noyau atomique qui, par ses combinaisons avec d'autres groupes atomiques, en l'espèce avec les glucoses, donne naissance aux principes actifs de cette plante.

En 1890, *PIESZCZEK* [18] étudie l'écorce du Laurier-rose de laquelle il retire deux glucosides : la *Rosaginine* et la *Nériine*. L'écorce pulvérisée grossièrement est débarrassée des graisses, de la chlorophylle et d'une substance cristalline décomposable par la potasse alcoolique bouillante dont on n'a pas poursuivi l'étude. Cette écorce est épuisée par l'alcool à 97° à froid, on obtient une solution alcoolique qui donne par concentration un résidu laissant déposer par le repos des mammelons cristallins presque incolores de rosaginine. On purifie ce glucoside par lavage à l'eau froide, dissolution dans l'alcool à 97° bouillant et précipitation par l'eau.

Les eaux-mères additionnées de tannin donnent un précipité renfermant la nériine précédemment étudiée par *SCHMIEDEBERG*. On dégage la nériine par digestion avec la litharge et on la purifie après avoir éliminé les dernières traces de plomb avec l'hydrogène sulfuré, par le traitement à l'alcool et précipitation par l'éther.

La *Rosaginine* est une poudre cristalline presque incolore,

presque insoluble dans l'eau, l'éther de pétrole, l'éther, le chloroforme ; très soluble dans l'alcool absolu.

Chauffée avec l'acide chlorhydrique dilué, elle donne une résine jaune et un glucose. Elle fond à 171°. Elle n'est pas précipitée de sa solution par le tannin, le chlorure de platine, le chlorure mercurique, l'iodure de potassium ioduré, le réactif de NESSLER, le sous-acétate de plomb ammoniacal. Elle est soluble dans l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique concentrés. Sa composition est la suivante : C = 62,33 ; H = 8,22 ; O = 29,45. Nous verrons qu'elle est très toxique.

La *Nériine* est une poudre amorphe jaune citron, très amère, soluble dans l'eau, et dans l'alcool absolu ; insoluble dans l'éther et l'éther de pétrole. Ses solutions réduisent à chaud le réactif cupropotassique.

L'acide chlorhydrique la décompose avec formation d'un glucose. Sa composition est la suivante : C = 54,39 ; H = 7,5 ; O = 38,11. Avec le tannin elle donne un précipité jaune soluble dans un excès de réactif, avec le sous-acétate de plomb, elle donne un précipité jaune clair.

La solution sulfurique de nériine donne au contact des vapeurs de brome une magnifique coloration violet pourpré qui passe peu à peu au violet pur.

L'écorce de Laurier-rose contient en outre une huile volatile et un composé cristallisé qui n'a pas été obtenu à l'état pur et que l'on rencontre surtout dans les vieilles écorces dont on l'isole en mettant à profit sa solubilité dans l'alcool faible et dans l'éther.

Sa solution aqueuse donne avec la potasse une fluorescence bleu de ciel ; sa solution dans l'acide sulfurique concentré présente une fluorescence bleue.

En 1898 DUBIGADOUX et DURIEU [19] effectuent l'analyse du latex du Laurier-rose. Ce suc contient « de l'eau, différents sels, des matières résineuses, gommeuses et albumineuses, une matière grasse analogue à la cire du caoutchouc et enfin un principe amer très toxique qui se présente sous forme d'une poudre blanche d'aspect cristallin ».

L'auteur extrait ce principe par lixiviation par l'alcool à 95° du suc desséché et pulvérisé mêlé à son poids de chaux et évaporation spontanée du percolé. Le produit constitué par une matière blanche, un peu jaunâtre, formée en très grande partie par le principe amer très actif et accompagné de matières grasses et résineuses, est purifié par des cristallisations répétées.

D'après les réactions chimiques et les expériences physiologiques réalisées avec ce produit, les auteurs pensent pouvoir l'identifier avec la strophantine.

Il est regrettable que les auteurs n'aient donné aucune réaction du produit qu'ils avaient isolé.

LEULIER en 1911 [20] reprend l'étude de DUBIGADOUX et DURIEU sur l'écorce fraîche de Laurier-rose. En raison de l'importance et de l'intérêt des travaux de LEULIER, nous ferons à cet auteur de larges emprunts. Ces écorces contiennent 50 % d'eau et 3,25 % de cendres blanches et carbonatées. Épuisées par l'eau tiède elles donnent un liquide brun très amer, acide au tournesol. Ce liquide fournit 14 g. 50 d'extrait pour 100 g. d'écorces fraîches. Le sous-acétate de plomb donne avec la solution aqueuse de cet extrait un précipité jaune verdâtre, le perchlorure de fer, une coloration vert intense puis des flocons bruns. L'extrait calciné fournit 6,35 p. 100 de cendres. Le dosage des sucres réducteurs dans l'extrait indique 8,35 p. 100 de glucose avant l'hydrolyse et 41,66 après l'hydrolyse par l'acide sulfurique à 1 %.

L'auteur extrait le glucoside par le procédé suivant. Les écorces sont traitées 20 minutes par l'alcool bouillant puis laissées en macération pendant 24 heures. La solution alcoolique privée d'alcool par distillation au bain-marie en présence d'un excès de carbonate de chaux est filtrée et débarrassée des tanins et des matières extractives par l'acétate neutre de plomb, puis de l'excès de plomb par le sulfate de sodium. La solution est alors traitée par le tannin qui provoque la formation d'un abondant précipité floconneux, blanc sale, se rassemblant rapidement en une masse poisseuse brune. Le précipité lavé est mis à digérer plusieurs jours avec de l'oxyde de plomb. Le mélange plombique séché est épuisé par l'alcool. Le résidu des liqueurs

alcooliques est alors purifié d'après les indications de Thomas FRASER [21]. L'auteur obtient « une poudre légèrement jaunâtre, formée de lamelles irrégulières et brillantes, très amère, soluble dans l'eau, l'alcool absolu et la glycérine, combustible sans résidu. L'éther éthylique et le chloroforme la précipitent de ses solutions alcooliques. La moindre trace d'eau ou d'alcool fait disparaître l'opacité des cristaux en donnant une masse jaune gommeuse. La solution aqueuse mousse par agitation et ne donne plus aucune des réactions du tannin ; elle réduit la liqueur cuprosodique après ébullition avec un acide minéral étendu et neutralisation. Elle précipite par le tannin en flocons blancs, par le réactif de BOURCHARDAT, mais ne se trouble pas par addition de réactif de MAYER ou de solution d'acide picrique ».

Ce corps devient pâteux vers 165°.

L'auteur indique quelques réactions colorées : avec l'acide sulfurique concentré on a une coloration rouge virant lentement au vert ; si l'on ajoute quelques gouttes d'eau la coloration verte apparaît immédiatement. La solution du glucoside dans l'acide sulfurique au 1/10^e devient rapidement jaune, se trouble, et il se dépose un précipité jaune.

Avec le mélange sulfonitrique on a une coloration rouge violacé.

Le mélange d'acide sulfurique et perchlorure de fer, de même que le mélange acide sulfurique et eau oxygénée, projeté sur quelques cristaux de glucoside donne une coloration jaune intense virant au rose sale.

Les acides minéraux hydrolysent le glucoside ; c'est ainsi que celui-ci, traité par l'acide sulfurique au 1/100^e, est hydrolysé à froid. Au bout de 4 jours de contact l'auteur obtient un précipité qui, lavé et séché, correspond à 31 % du glucoside employé ; le liquide surnageant contient 23 % de glucose pour 100 de glucoside mis en œuvre. L'auteur rappelle que « FRASER, opérant sur la strophantine, avait obtenu au bout de 6 jours 22 % de glucose et 33 % de strophantidine ».

« Le produit de dédoublement recueilli se présente sous forme de poudre jaune, onctueuse au toucher, amorphe et très amère. Il est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éther et le chloroforme. Il ne réduit plus la liqueur de FEHLING, même après

ébullition avec un acide minéral étendu. L'eau bouillante le transforme en masse résineuse brune qui redevient jaune par refroidissement et pulvérisation. Il fond vers 92°. »

D'après les réactions du glucoside l'auteur pense pouvoir se permettre de classer « le principe toxique du Laurier-rose dans la classe des pseudo-strophantines de FEIST [22] ou tout au moins de l'appeler *l*-strophantine si on préfère suivre les indications de THOMS [23]. La teneur des écorces en strophantine évaluée d'après la méthode de John BARCLAY [24], est de 1,83, p. 100 environ.

Et l'auteur conclut : « Le Laurier-rose pourrait jouer un rôle dans la thérapeutique et peut-être se substituer aux diverses variétés de *Strophantus*. Il se prêterait facilement aux diverses, préparations officinales qui auraient alors l'avantage de provenir d'une espèce bien déterminée. Il faudrait, toutefois, que les expériences entreprises dans ce sens répondent aux desiderata des praticiens. »

L'année suivante LEULIER [25], poursuivant l'étude du glucoside extrait de l'écorce de Laurier-rose, est « amené à le considérer comme identique à la nériine » de SCHMIEDEBERG. Ce glucoside donne en effet la réaction caractéristique de la nériine : « la solution de quelques cristaux dans l'acide sulfurique concentré se colore en pourpre violacé sous l'action des vapeurs de brome ». L'auteur a obtenu cette même réaction colorée avec des strophantines (origines variées) ; SCHMIEDEBERG [17] considérait la nériine comme analogue à la digitaléine, mais LEULIER rapprochant la composition centésimale de la nériine établie par PIESZCZECK (C = 54,222 ; H = 7,57 ; O = 38,178) (a) et celle d'une strophantine établie par FEIST [26] (C = 55,813 ; H = 6,976 ; O = 37,209), remarque une analogie qui justifie la classification de la nériine dans les strophantines. A l'avenir il l'appellera *l*-strophantine. Cette *l*-strophantine est assez toxique

(a) Il est à remarquer que cette composition n'est pas absolument identique à celle indiquée par PIESZCZECK [18].

puisque la dose mortelle pour le chien semble osciller entre 2 et 6 mg. par kilogramme d'animal.

L'auteur étudie ensuite la sève du Laurier-rose qu'il recueille en coupant l'extrémité des jeunes pousses et en laissant égoutter la sève dans une capsule de porcelaine. La sève d'été et la sève d'automne sont différentes par leurs caractères organoleptiques et par la présence de traces de manganèse dans les cendres (1,80 %) de la sève d'été, alors que les cendres (1,50 %) de la sève d'automne n'en possèdent pas. L'auteur rappelle que les cendres de l'écorce et des feuilles contenaient également des traces de manganèse. Ces deux sèves contiennent le même glucoside. Pour l'isoler, la sève est mélangée avec de la chaux éteinte, le mélange est desséché à une douce chaleur, la masse pulvérisée est épuisée par l'alcool à 95°. La solution évaporée laisse un résidu blanc cristallin qui repris par l'alcool absolu donne par évaporation lente un corps cristallisant en aiguille. « Ce composé, combustible sans résidu, est peu soluble dans l'alcool à 95°, l'alcool à 60° et la glycérine. » L'éther et le chloroforme le précipitent de ses solutions alcooliques en flocons blancs. Le produit hydrolysé par l'acide sulfurique dilué réduit la liqueur de FEHLING. Il fond à 179-180°.

Avec l'acide sulfurique concentré, l'acide sulfurique dilué, l'acide azotique concentré, l'acide sulfurique additionné d'un oxydant, le tannin, le nitrate d'argent, ce glucoside donne des réactions différentes de celles que l'auteur avait obtenu avec le glucoside de l'écorce ou *l*-strophantine.

Hydrolysé par l'acide sulfurique à 1 %, le glucoside de la sève donne « un composé insoluble nettement cristallisé et le liquide surnageant réduit la liqueur cuprosodique. Ce produit de déboulement est blanc, très amer, il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther éthylique et le chloroforme. Traité par l'acide sulfurique concentré, il prend une coloration jaune orangé, puis il vire au bleu intense. » Il fond vers 230°.

La toxicité du glucoside de la sève est faible puisque une injection sous-cutanée de 0 g. 40 n'a pu provoquer la mort d'un chien de 8 kg. 500.

« Le glucoside de la sève de Laurier-rose se différencie donc

nettement de *l*-strophantine. Son point de fusion plus élevé, son produit de dédoublement, sa faible toxicité, sa cristallisation nette en font une espèce chimique tout à fait différente. »

L'auteur poursuit ses travaux par l'étude des graines. Celles-ci laissent à l'incinération 3 % de cendres manganésifères. Une infusion de graines dans l'eau distillée chaude décèle dans la graine la présence de 1 g. 20 % de dextrose avant hydrolyse et 4,80 % après action de l'acide sulfurique dilué.

La poudre de graines épuisée par l'éther éthylique abandonne 1,5 % d'une matière grasse semi-fluide et verte contenant de la chlorophylle et un phytostérol que l'auteur a pu isoler par saponification, puis épuisement du savon sec par l'éther. Purifiée par cristallisations successives dans l'alcool absolu, cette cholestérine donne les réactions colorées des cholestérines des végétaux supérieurs. C'est un « corps blanc, translucide, cristallisé en aiguilles fusibles à 134-135° ».

« L'extraction du glucoside suivant la méthode déjà employée pour l'écorce a conduit à l'obtention d'un corps possédant les mêmes réactions chimiques et physiologiques que la *l*-strophantine. »

Tous les travaux effectués par l'auteur l'amènent à conclure que « à l'exception de la sève toutes les parties analysées du Laurier-rose contiennent de la *l*-strophantine. Sans préjuger en rien de l'existence de l'oléandrine, principe si peu défini que SCHMIEDEBERG le considérait comme un glucoside alors que LUKOMSKI le considérait de son côté comme un alcaloïde, il semble bien plus certain d'admettre que la toxicité du Laurier-rose est due à un principe tout à fait analogue aux strophantines. D'ailleurs l'oléandrine a été préparée en partant d'une décoction de feuilles ; or leur acidité naturelle assez forte a dû provoquer, surtout à chaud, le dédoublement des glucosides ; et j'ai pu constater que les propriétés de cet alcaloïde se rapprochaient singulièrement de celles du produit d'hydrolyse de la *l*-strophantine. Ces considérations sont importantes pour les experts d'Algérie, car dans ce pays les empoisonnements par le Laurier-rose sont assez fréquents. »

Pendant une période d'une quinzaine d'années, le Laurier-

rose paraît être oublié, puis son étude est reprise avec des méthodes nouvelles. L'étude de la chimie du *Nerium*, qui jusqu'alors avait été pratiquée d'une façon consciencieuse certes et avait donné des résultats très importants dont nous avons montré le réel intérêt, avait été faite cependant, il faut bien le reconnaître, avec des procédés anciens plus ou moins empiriques et parfois un peu au hasard, semble-t-il.

Avec les auteurs modernes, l'exploration des principes actifs du *Nerium Oleander* va être poursuivie d'une façon systématique et de plus en plus serrée, avec toute la rigueur scientifique de la chimie moderne ; la texture de ces corps va être fouillée dans son intimité jusqu'à ce qu'elle consente à livrer ses secrets.

C'est WINDAUS et WESTPHAL [27] qui en 1925 reprennent cette étude du Laurier-rose. Ils établissent après d'importantes recherches que l'oléandrine donne par hydrolyse de la digitaligénine et du digitalose. L'oléandrine dériverait de l'isoprène.

En 1926 TAUBER (H.) et ZELLNER (J.) [28] préparent en épuisant les feuilles sèches du Laurier-rose par le trichloroéthylène un extrait que l'éther de pétrole sépare en deux parties constituées l'une par un résène insoluble, l'autre par une paraffine et des graisses solubles.

Ces auteurs extraient les glucosides en épuisant les feuilles par l'eau froide. La solution aqueuse agitée avec du chloroforme abandonne les glucosides que l'on fait cristalliser dans le mélange benzine et éther acétique. Ils obtiennent un produit blanc cristallisé, fondant à 225° et donnant fortement les réactions colorées des glucosides de la Digitale.

WINDAUS [29] en 1928 attribue à l'oléandrine la formule $C_{30}H_{46}O_9$. Ce corps se présente sous forme de cristaux blancs très amers fondant à 249°. L'auteur retire des feuilles de *Nerium*, 2 g. 5 d'oléandrine pour 100 kg. de feuilles.

LUCAS [30] puis TANRET [31] confirment en 1932 les résultats de WINDAUS.

TANRET extrait du Laurier-rose deux glucosides par le procédé suivant : les feuilles récoltées en été sont épuisées par l'alcool : après évaporation de l'alcool par distillation, le résidu

est traité par le sous-acétate de plomb et l'excès de plomb éliminé. L'extrait obtenu est épuisé par l'acétone qui entraîne les glucosides bruts. L'acétone est chassé et les glucosides sont précipités soit par le tannin, soit par les sels neutres (SO_4Mg , ou mieux $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$). On isole les glucosides par l'alcool absolu et on purifie par une deuxième précipitation aux sels neutres. Les deux glucosides sont repris par l'eau qui dissout la nériine. On débarrasse la nériine de l'oléandrine par des épuisements au chloroforme.

Un kilog de feuilles (à 100°) donne environ 5 g. de nériine et 0 g. 70 d'oléandrine brute.

La nériine est une poudre blanc jaunâtre, très amère, très soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone, insoluble dans l'éther, le chloroforme, la benzine. De même que SCHMIEDEBERG, l'auteur n'a pu l'obtenir cristallisée.

En solution aqueuse, la nériine a un pouvoir lévogyre alors que les strophantines ont un pouvoir dextrogyre. Ses solutions sont neutres au tournesol alors que celles de la strophantine sont légèrement acides.

La nériine comme les glucosides de la Digitale précipite par certains réactifs alcaloïdiques.

Avec l'acide sulfurique pur, une solution de nériine au 1/1000° donne une coloration jaune orangé, virant lentement au rose lilas ; cette coloration rose est obtenue immédiatement par oxydation au moyen de vapeurs nitreuses ou de brome (LEULIER) [20]. Cette réaction qui est commune aux strophantines et à l'ouabaïne, permet de déceler la nériine à la dilution de 1/2000° de mg. La nériine se distingue de la strophantine par l'absence de coloration rose avec la résorcine chlorhydrique (réaction de RICHAUD) [32] et par l'absence de coloration bleue par l'acide sulfurique et une solution étendue de furfurol (réaction de PERTENKOFFER modifiée par LEULIER).

Au cours de la végétation, la nériine subit une oxydation et une hydratation se traduisant par une diminution du pouvoir rotatoire et une diminution du pourcentage en carbone. La nériine chauffée 2 à 3 heures avec l'acide sulfurique à 5 % est hydrolysée et donne une matière brune insoluble, la *Nérigénine* (48.4

à 53,3 %) et une matière soluble sucrée (44,8 à 48,8 %) qui est identifiée au glucose. La strophantine donne par hydrolyse à côté de la strophantidine, l'éther méthylique du strophantobiose, dédoublable à son tour en une molécule de rhamnose et une molécule de mannose (FEIST) [26].

A côté du glucose, l'hydrolyse de la nériine fournit un second produit de dédoublement sur la nature exacte duquel l'auteur n'a pu se prononcer.

La nériine n'est dédoublable que très lentement par l'émulsine des amandes (45 % en 5 mois). L'hydrolyse est un peu moins lente par le macéré de levure basse et par les ferments de l'*Aspergillus niger*. Par contre elle est extrêmement rapide avec les sucs digestifs de l'escargot puisqu'elle est terminée au bout de 4 jours.

La nérigénine obtenue par hydrolyse sulfurique et celle obtenue par hydrolyse diastasique ont un pouvoir rotatoire différent, donc la nériine donne deux aglycones différents suivant son mode de dédoublement.

L'*Oléandrine* telle que l'auteur l'a préparée et d'où TAUBER et ZELLNER ont isolé 2 glucosides cristallisés donne par l'hydrolyse un produit amorphe et un sucre cristallisé qui est du glucose.

« En résumé la nériine du Laurier-rose (nérioloside) forme une individualité chimique distincte ; son pouvoir rotatoire lévogyre, ses réactions de coloration, le glucose, qui prend naissance au cours de son dédoublement, la différencient nettement des glucosides des *Strophantus* : à ce titre il semble bon de la désigner et de l'étudier sous le nom que SCHMIEDEBERG lui avait primitivement donné. »

L'auteur est donc en contradiction avec LEULIER qui identifie la nériine à la strophantine.

En 1935 FLEURY et NEUMANN [33] découvrent dans le Laurier-rose la *Folinérine* de formule $C_{29}H_{46}O_8$; P.F. 249°, glucoside assez analogue à l'oléandrine de WINDAUS.

L'aglycone, oléandrigénine $C_{23}H_{36}O_6$ est un isomère de la gitaligénine, aglycone de la gitaline. La gitaligénine et l'oléandrigénine déshydratées par un acide donnent tous deux de la digitaligénine.

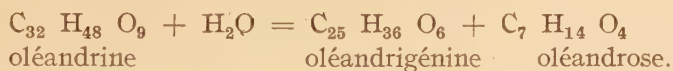
Donc FLEURY et NEUMANN s'accordent avec SCHMIEDEBERG

et TANRET. Leur glucoside posséderait un C et un O en moins que l'oléandrine de WINDAUS ou la nériine de TANRET.

En 1937, HESSE [34] attribue à l'oléandrine la formule $C_{32}H_{48}O_9$ (P. F. : 250°). Ce produit est décomposé par la chaleur en acide acétique et désacétylanhydro-oléandrine $C_{30}H_{44}O_7$ dont les cristaux fondent à 221°. Hydrolysé par l'acide chlorhydrique normal, il donne de la dianhydrogitoxigénine $C_{23}H_{30}O_3$ (P. F. : 212°) et de l'oléandrose $C_7H_{14}O_4$ (P. F. : 155-160°).

L'auteur donne à l'oléandrigénine la même formule $C_{25}H_{36}O_6$ que FLEURY et NEUMANN. La chaleur la transforme en acide acétique et anhydrogitoxigénine, ce qui prouverait que le groupe acétyle n'est pas fixé sur l'oléandrose.

En 1937 NEUMANN [35] revient sur ses affirmations de 1935 et attribue à l'oléandrine la formule donnée par HESSE : $C_{32}H_{48}O_9$ (P. F. : 250°) ; hydrolysée par l'acide chlorhydrique N/10, elle donne de l'oléandrigénine $C_{25}H_{36}O_6$ (P. F. : 110-115°), si on continue à chauffer, le corps se solidifie vers 140-145°, puis fond à nouveau à 223°. Cette oléandrigénine est la mono-acétylgitoxigénine. L'hydrolyse donne également de l'oléandrose ou digitalose $C_7H_{14}O_4$ selon la réaction :



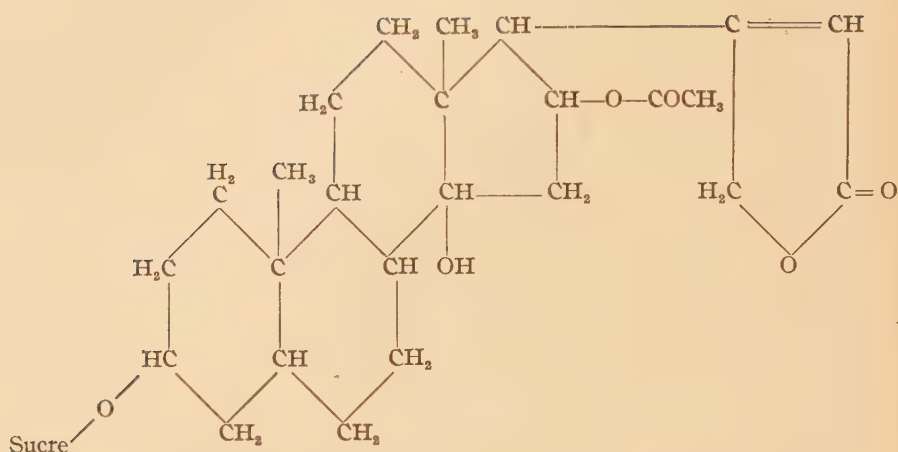
Cette acétylgitoxigénine traitée par la soude donne de l'acétate de sodium et de la gitoxigénine.

On peut l'acétyle et obtenir la diacétylgitoxigénine dont l'hydrolyse partielle nous donnera un isomère de la mono-acétylgitoxigénine à P.F. 236-238°.

Si on traite l'oléandrigénine par l'acide sulfurique bouillant, elle est déshydratée et donne la monoanhydrooléandrigénine $C_{25}H_{34}O_5$ (P. F. : 262°).

Donc en 1937 HESSE et NEUMANN sont d'accord sur le glucoside principal du Laurier-rose et sur ses produits de dédoublement.

La formule serait :



Les travaux deviennent de plus en plus nombreux.

En 1937, TSCHESCHE [36] donne les précisions suivantes :

L'oléandrigénine oxydée donne de l'oléandrigénone $C_{25} H_{34} O_6$ (P. F. : 250-252°) qui, traitée par l'acide chlorhydrique concentré, est transformée en dianhydrooléandrigénone, $C_{25} H_{28} O_3$ dont le P. F. : 197-198° est celui de la digitaligénine.

Ces deux derniers corps ayant aussi le même spectre d'absorption, l'auteur conclut que ces deux substances doivent être identiques.

En 1938 TSCHESCHE, BOHLE et NEUMANN [37] découvrent un glucoside subsidiaire du *Nerium*, l'Adynarine, physiologiquement inactive.

La même année, ces mêmes auteurs [38] trouvent parfois dans les feuilles de Laurier-rose, à côté de l'oléandrine, de la désacétyloléandrine et de l'adynarine, un autre glucoside qui avait déjà été signalé par SCHMIEDEBERG sous le nom de *Nérianthine*. Cette nérianthine est obtenue sous forme de gelée des eaux-mères de la préparation de la folinérine d'où l'on a retiré l'oléandrine, la désacétyloléandrine et l'adynarine. Par centrifugation on dis-

socie cette gelée et on la dissout à chaud dans l'alcool. On traite la solution alcoolique par le charbon animal, on isole ce charbon ; on dilue par un égal volume d'eau, on refroidit et l'on recueille une gelée qui au microscope présente des cristaux sinueux très enchevêtrés en forme de cheveux. On purifie par lavage à l'alcool à 40 %, séchage, dissolution dans le méthanol, et addition d'éther acétique. Après dépôt on obtient des petits cristaux papillaires, indistincts, agglomérés, fondant vers 206-208°.

Les auteurs n'ont pu déterminer les causes de la présence ou de l'absence de ce corps dans le *Nerium Oleander* ; le lieu de culture et l'époque de la récolte pourraient jouer un rôle ; il se pourrait également que la nérianthine ne soit qu'un produit de transformation à un degré inconnu, de la drogué ou de sa préparation.

Cette nérianthine de formule $C_{29} H_{42} O_9 + 11\frac{1}{2} H_2O$ et de P. F. 206-208°, n'a aucune action cardiaque.

L'hydrolyse de la nérianthine par chauffage pendant 6 heures avec l'acide sulfurique à 5 %, donne du glucose et une génine : la nériantogénine, $C_{23} H_{32} O_4$, qui, sous l'action de l'acide chlorhydrique concentré à la température ordinaire, donne une dianhydro-gitoxigénine $C_{23} H_{30} O_3$ et sous l'action de l'acide acétique à chaud donne de l'acétate de nériantogénine.

WARLAKOW [39] en 1940 nous rapporte que SABOLOTNAJA en 1939 a isolé de l'écorce du Laurier-rose un glucoside cristallisé, la *Corténérine*, qui se rapprocherait par la forme de ses cristaux de la *Folinérine* extraite des feuilles. Ces deux corps seraient différents par la solubilité dans l'alcool méthylique, le point de fusion et l'activité optique.

La corténérine à la concentration de 1/400.000^e à 1/500.000^e est capable de provoquer l'arrêt systolique du cœur de grenouille isolé.

Des travaux modernes sur la chimie du Laurier-rose, nous pouvons conclure que les glucosides du Laurier-rose sont chimiquement plus près de ceux de la *Digitale* que de ceux des *Strophantus*.

Dans le groupe des glucosides digitaliques, LINDNER et NEUMANN [40] assignent aux glucosides du *Nerium Oleander* une place intermédiaire entre les glucosides végétaux et les esters des génines des venins de crapauds.

CHAPITRE TROISIÈME

RECHERCHES PHARMACOLOGIQUES

SUR LE « NERIU M OLEANDER »

Les propriétés toxiques du Laurier-rose semblent bien avoir été connues dès la plus haute antiquité : d'après LECLERC [4], ce végétal serait mentionné à deux reprises dans l'Ancien Testament sous le même nom que le rosier. Bien connu des Grecs et des Latins, il a été décrit par DIOSCORIDE, qui signale que « ses feuilles et ses fleurs sont vénéneuses pour les chiens, les ânes et autres quadrupèdes ». A vrai dire, tous les organes du Laurier-rose sont toxiques : racines, tiges, feuilles, fleurs.

On peut lire également dans LECLERC l'anecdote suivante tirée de la *Métamorphose d'Apulée* : « LUCIUS, changé en âne, ne doit recouvrer sa forme première qu'après avoir mangé des roses ; il aperçoit de loin un vallon boisé, émaillé de mille fleurs, parmi lesquelles tranche l'incarnat de la rose, il s'y précipite ; mais au lieu d'un vallon, il ne trouve que l'encaissement d'un ruisseau bordé d'arbres à feuilles allongées comme celles du Laurier et dont la fleur au calice d'un rouge pâle et inodore a reçu dans le vocabulaire rustique le nom

de Laurier-rose (*rosae laureae*). LUCIUS sait que, pour un âne, c'est une nourriture mortelle, mais, las de la vie, il s'approche des fleurs vénéneuses, lorsqu'un jardinier s'élance vers lui, une trique à la main, et l'arrache au suicide. »

Il est certain, en effet, que le Laurier-rose est très toxique pour les animaux qui, en général d'ailleurs, se refusent à en consommer les feuilles en raison de leur amertume. Nous avons cependant relevé dans le « *Traité de Toxicologie* » de LEWIN (1903) [41], les indications suivantes : « Des vaches et des chevaux ayant mangé des feuilles d'Oleander, furent atteints de : salivation, agitation générale, anorexie, suppression de la sécrétion lactée, polyurie (mais aussi anémie et diarrhée même sanguinolente remplaçant la diurèse), ballonnement du ventre, pouls intermittent très accéléré et convulsions suivies de paralysie. Guérison dans l'espace de cinq jours à trois semaines environ ou la mort. Chez les oies, qui avaient péri après avoir présenté des coliques et de la paralysie, on trouva des pseudomembranes dans l'œsophage, de l'inflammation croupale de la muqueuse gastrique et des hémorragies de la séreuse intestinale. » Le Laurier-rose est également toxique pour les rongeurs et, depuis un temps immémorial, il est utilisé, dans les contrées où il pousse spontanément, comme mort-aux-rats.

Si le *Nerium Oleander* est très toxique pour les animaux, il convient cependant de signaler le cas de la chenille du Sphinx nérion qui se nourrit des feuilles de Laurier-rose ; d'autre part, d'après le montpelliérain MAYET, les tortues mangent impunément les fleurs de *Nerium*. Enfin nous avons trouvé signalé l'emploi du Laurier-rose comme poison de chasse par « les indigènes de l'Archipel de l'Inde ». Il est vraisemblable cependant que dans ce cas il s'agit non pas du *Nerium Oleander* qui nous occupe, mais du *Nerium odorum*, fréquent dans cette région, dont les propriétés toxiques sont également très grandes et qui est souvent utilisé pour la chasse et dans les cérémonies religieuses. Quoi qu'il en soit, le Dr POULOUX [42] qui rapporte ce fait, indique que les chasseurs, avant de manger le gibier ainsi abattu, « enlèvent avec soin et rejettent comme dange-

reuses les parties qui sont directement en contact avec le trait empoisonné ». C'est qu'en effet le Laurier-rose n'est pas uniquement toxique pour les animaux, il l'est aussi à un degré important pour l'homme et de nombreux cas d'empoisonnements ont été signalés.

C'est MORGAGNI qui nous apprend « qu'une femme ayant bu du vin où l'on avait mêlé du suc de feuilles de Laurier-rose, fut prise de vomissements affreux, suivis de syncope et d'aphonie. Son poulx était petit, faible, tendu ; ses lèvres noires. Elle mourut neuf heures après l'ingestion du poison. A l'autopsie on ne trouva que quelques ulcérations intestinales. » (Cf. *in* POULOUX, loc. cit.) CORNEVIN (1887) [43] donne une description plus détaillée des symptômes de l'intoxication par le *Nerium Oleander* : « L'homme qui absorbe une faible dose d'extrait de Laurier-rose ressent de l'inappétence, du malaise, une sorte de courbature et de lassitude générales. En quantité plus forte, on observe des vomissements, du vertige, des sueurs froides, des défaillances, et si cette quantité a été telle qu'un dénouement funeste en doive être la conséquence, des convulsions tétaniques se montrent, la respiration prend une grande ampleur et la mort arrive. »

Pendant l'occupation de la Corse et au moment de la conquête de l'Algérie, plusieurs cas d'empoisonnements, accidentels ou criminels, furent signalés par des médecins militaires : soldats succombant pour avoir mangé des volailles cuites sur des broches faites en bois de *Nerium* ou encore troubles graves observés à la suite d'absorption d'eau restée en contact pendant un certain temps avec des *feuilles* de Laurier-rose, ou même simplement avec les *racines*. Malgré une part vraisemblable d'exagération dans ces récits, il sera sage de s'abstenir de toute eau ayant eu un contact prolongé avec le *Nerium*.

LOISELEUR, DESLONGCHAMPS et MARQUIS (1818) [44], indiquent qu'un syphilitique qui avait absorbé douze grains de poudre d'écorces présenta des troubles, vomissements, éblouissements, défaillances et sueurs froides.

LANDERER en 1883, nous relate qu'une famille grecque qui employa par erreur des feuilles de *Nerium Oleander* au lieu de

feuilles d'Olivier contre la fièvre des marais, fut intoxiquée : un homme mourut, les autres guérirent mais présentèrent des symptômes d'un empoisonnement narcotique avec vomissement et diarrhée.

Plus près de nous, on trouve également dans la littérature des cas d'intoxication par le *Nerium*. C'est MARRI [45] qui, en 1937, signale un empoisonnement chez un patient qui avait absorbé un décocté de feuilles fraîches de *Nerium*. De même GERSCHBERG (1940) [46] cite deux intoxications par une infusion de feuilles de Laurier-rose prise comme abortive.

A. Recherches expérimentales.

Les premières recherches expérimentales sur la toxicité du *Nerium* semblent bien avoir été faites par ORFILA [47] qui opéra sur des chiens (10 expériences) auxquels il fit ingérer des préparations (extrait aqueux, eau distillée) de *Nerium* ou bien sur lesquels il pratiqua des injections sous-cutanées et intraveineuses ; à la suite de ces expériences il classe le Laurier-rose dans le groupe bien vague des poisons *narcotico-âcres*.

En 1855 LACORNSKI expérimente un extrait mou aqueux de feuilles.

Une drachme de cet extrait ingéré par une chienne de taille moyenne provoque une excrétion abondante de matière fécale, des émissions d'urine, des vomissements répétés avec des efforts, bruyants et pénibles pour vomir et enfin la mort.

L'auteur épuise son extrait mou par l'alcool. La partie insoluble dans l'alcool n'est pas toxique puisque 6 grains donnés à un chien ne produisent aucune action.

La solution alcoolique évaporée donne un produit qui, absorbé par un chien à la dose de 7 grains et demi, provoque des émissions fréquentes et involontaires d'urines, puis des vomissements et des déjections assez liquides. L'animal fait des efforts bruyants pour vomir puis s'assoupit. Il a ensuite l'air de revenir à son état normal mais il reste couché et 5 heures après l'injection on a de nouveaux vomissements avec traces de sang. Il est regrettable qu'à ce moment l'auteur arrête son observation.

De cette dernière observation nous pouvons déduire que l'alcool extrait mieux que l'eau le principe actif, à moins que ce dernier existe dans la plante à l'état de combinaison soluble dans l'eau.

LUKOMSKI en 1861 [12], nous apprend que son oléandrine agit localement comme un irritant sur les muqueuses et les régions délicates de la peau. Ingérée, elle provoque la contraction de l'estomac, des intestins, du diaphragme des muscles abdominaux, de la membrane musculeuse de la vessie, d'où les vomissements, la défécation, et l'émission d'urine. L'oléandrine portée par la circulation aux centres nerveux produit des convulsions tétaniques revenant par intermittence, elle produit aussi de la stupeur et est capable de donner la mort. Injectée dans la veine jugulaire d'un chien ou d'un lapin, elle peut produire des effets presque foudroyants.

C'est ainsi que « 0 g. 008 provoquèrent des accidents graves chez un chien de 6 kg. 900 et amenèrent sa mort au bout de quelques jours ».

L'action cardiaque du Laurier-rose est mise en évidence expérimentalement pour la première fois en 1865 par PÉLIKAN [13]. Cet auteur, reprenant avec un sens critique qu'il convient de souligner, les expériences d'ORFILA à la suite desquelles le *Nerium* avait été classé dans les poisons narcotico-âcres, pose le problème sur son véritable terrain.

Comme animaux d'expériences, il utilise les grenouilles (ses recherches antérieures sur les poisons du cœur l'avaient guidé dans ce choix), et il étudie les effets d'abord d'un *extrait aqueux* de feuilles récoltées à Paris, puis ceux de deux extraits, l'un *aqueux*, l'autre *hydro-alcoolique* de feuilles récoltées en Algérie, enfin de la *substance jaune résineuse* obtenue par LATOUR dont nous avons parlé précédemment.

Les meilleurs résultats lui sont fournis par la substance résineuse et par l'extrait hydro-alcoolique de feuilles d'Algérie avec cependant certaines différences dans l'action qu'il note soigneusement.

Les propriétés de la *substance résineuse* jaune sont les suivantes :

« 1^o Au commencement de l'expérience, elle accélère les battements du cœur.

« 2^o Mais en quelques minutes ces battements se ralentissent.

« 3^o En se ralentissant, ils deviennent irréguliers, comme péristaltiques, et puis cessent tout à fait ;

« 4^o Alors le ventricule du cœur est déjà complètement arrêté et vide de sang ; les oreillettes continuent encore à se contracter pendant un certain temps avant de s'arrêter à leur tour.

« 5^o Enfin, le cœur se trouvant paralysé, sans mouvement, les grenouilles conservent toute la faculté des mouvements volontaires pendant un certain temps, suivant l'irritabilité individuelle de l'animal soumis à l'expérience. »

Au contraire, avec l'*extrait hydro-alcoolique* :

« 1^o Le cœur, en devenant paralysé s'arrête distendu par le sang, dans un état diastolique, tandis que sous l'action de la substance jaune résineuse de LATOUR et des autres poisons du cœur, il s'arrête toujours très contracté, en état de systole.

« 2^o Une fois arrêté et distendu, mais ne se contractant plus, le cœur peut cependant répondre par des contractions à tous les excitants mécaniques, chimiques ou électriques, cas, comme on se le rappelle, contraire à l'action des autres poisons à quelques exceptions près, pour de petites doses de digitaline notamment.

« 3^o Enfin, quand le cœur ne répond plus à ces agents, il commence à se contracter et à devenir comme rigide. C'est donc un phénomène de paralysie et de rigidité cadavérique observé sur les grenouilles dans leur marche progressive, naturel dans tous les empoisonnements par les poisons du cœur, pour les mammifères. »

Ainsi donc, d'après PÉLIKAN, le cœur s'arrête en systole avec le produit résineux de LATOUR, et en diastole avec l'extrait hydroalcoolique.

Regrettons là encore, que l'auteur n'ait cru devoir donner

aucune précision sur le mode de préparation de l'extrait et surtout sur le degré de l'alcool employé.

Quoi qu'il en soit, retenons les conclusions de PÉLIKAN d'après qui le *Nerium Oleander* pourrait être utilisé en thérapeutique aussi bien que la Digitale pourprée, dans les mêmes maladies et en observant les mêmes précautions pour l'administration.

Ces conclusions cependant devaient bientôt être critiquées par DE GIRARD (1866) [14], qui expérimentant le produit qu'il avait isolé et désigné du nom d'acide oléandrique, refuse au Laurier-rose des propriétés cardiaques.

« L'empoisonnement de la grenouille par l'acide oléandrique présente trois périodes : dans la première l'animal reste immobile, mais saute quand on le pique ; dans la seconde période, la moindre excitation détermine des convulsions tétaniques très intenses. Pendant la troisième période la sensibilité est épuisée, les mouvements abolis, mais le cœur continue encore à battre pendant plusieurs heures.

« La paralysie va de la périphérie au centre. Le pouvoir excito-moteur est d'abord augmenté, puis éteint. Les nerfs sensitifs sont paralysés les premiers, la paralysie atteint ensuite les nerfs moteurs et enfin les muscles en dernier lieu. » (Cf. *in* POULOUX, *loc. cit.*)

Très pertinemment, en 1888, POULOUX portait le jugement suivant sur les travaux de DE GIRARD : « Nous ne saurions mettre en doute la bonne observation de DE GIRARD ; aussi pour notre part, sommes-nous convaincu que le tort de cet expérimentateur a été d'attribuer au Laurier-rose des propriétés qui n'appartiennent en réalité qu'au corps qu'il appelle acide oléandrique. »

En 1883, SCHMIEDEBERG [17] signale que « l'Oléandrine possède toute l'activité caractéristique du groupe des poisons de la Digitale ». Une dose moyenne de 0 mg. 25 est nécessaire pour amener l'arrêt systolique du cœur de grenouille.

La Nérianthine par contre ne provoque pas cet arrêt cardiaque chez la grenouille ; son aglycone la Neriantogénine est, elle aussi, sans action sur le cœur de grenouille.

En 1887, CORNEVIN [43] indique également qu'il a expérimenté la toxicité du *Nerium Oleander* chez l'animal. Voici d'ailleurs la description donnée par cet auteur des symptômes de l'intoxication : « Chez les animaux que j'ai empoisonnés expérimentalement, 20 à 30 minutes après l'introduction du toxique sous la peau, apparurent des nausées et des vomissements incoercibles, car l'estomac était vidé depuis longtemps que les efforts expulsifs continuaient. Quand le toxique fut pris par le tube digestif, les vomissements arrivèrent plus tardivement, une heure et demie, 2 heures et même 2 heures et demie seulement après le repas. Ils furent précédés d'agitation puis de stupeur, de somnolence. Les sujets se couchaient puis se relevaient brusquement pour marcher à reculons, ils faisaient entendre des plaintes et des cris. Il y avait des contractions musculaires, expulsion de déjections solides et liquides ; quand le rectum fut nettoyé, les efforts expulsifs continuèrent.

« La respiration devint très ample, un peu soubresautante, mais sans mouvements désordonnés, la sensibilité assez obtuse. La température s'éleva légèrement au début pour redescendre jusqu'au moment de la mort.

« Enfin les contractions tétaniques recommencèrent, les malades se couchèrent et se roulèrent en boule, puis se raidirent et moururent de la 20^e minute à la 4^e ou 5^e heure après le début des symptômes. Généralement la mort fut annoncée par quelques cris, puis il y eut un arrêt brusque du cœur. On perçut encore quelques inspirations après que le cœur eût cessé de battre.

« Dans l'intoxication à marche très rapide, il est impossible d'établir des phases et de dissocier des symptômes qui s'enchevêtrent. Lorsque les doses tout en restant mortelles, sont moins élevées, il est plus facile d'établir de l'ordre dans la symptomatologie ; on constate alors une première phase de stupeur à laquelle succède un stade de convulsisme et la scène se termine par une période d'insensibilité puis de paralysie. »

Comme on le voit, les symptômes de l'intoxication ont été observés et décrits d'une façon très minutieuse par l'auteur ; il est regrettable toutefois qu'il ne donne aucune précision sur

la posologie, la nature des préparations injectées et surtout qu'il n'indique pas sur quels animaux il a expérimenté.

En 1888, la question est reprise par F. POULOUX [42] dans un mémoire qu'il présente comme thèse de doctorat en Médecine. Il a expérimenté sur la *grenouille* l'extrait hydroalcoolique de feuilles fraîches. Il injecte sous la peau de l'animal une dilution au 1/10^e de cet extrait. L'animal dans une première période présente une grande instabilité et la moindre excitation détermine des réflexes violents. Dans une deuxième période d'indifférence et d'abattement, l'animal réagit faiblement aux excitations, et peut présenter des vomissements violents. Enfin dans une troisième période la vie ne se manifeste plus que par la persistance du réflexe palpébral. L'animal succombe 40 minutes après l'injection de cinq centigrammes d'extrait hydroalcoolique. L'extrait aqueux produit les mêmes phénomènes mais plus lentement.

L'auteur a étudié l'action sur les contractions du cœur de la grenouille en inscrivant les battements du cœur mis à nu de cet animal.

L'auteur enregistre tout d'abord le tracé normal des battements. Il injecte sous la peau 5 centigrammes d'extrait alcoolique et reprend l'inscription une minute après l'injection. Cette inscription, différente de la première, démontre que le Laurierose a une action favorable sur les contractions du cœur. Le cœur est mis au repos puis l'inscription est reprise 4 minutes après l'injection. L'auteur obtient un tracé précédant immédiatement l'arrêt du cœur qui survient 5 minutes après l'injection. A ce moment « le ventricule est pâle et rosé, vide de sang, contracturé, les oreillettes sont noirâtres et battent encore pendant quelques minutes, puis s'arrêtent à leur tour ; la vie générale persiste ; les mouvements volontaires et réflexes sont conservés. On observe les phénomènes généraux décrits plus haut. L'animal survit trente minutes après l'arrêt du cœur. Au moment de la mort, la couleur rosée du ventricule a fait place à une coloration noirâtre ; il est gorgé de sang. Sa contracture a été vaincue. »

Cette expérience prouve à l'auteur que l'extrait hydroalcoolique arrête le cœur de la grenouille en premier lieu, ainsi que l'avait constaté PÉLIKAN. Mais contrairement à ce qu'avait admis cet auteur, POULOUX constate que « comme tous les autres poisons du cœur, le Laurier-rose arrête cet organe en systole, et ce n'est que par l'effet de la paralysie qui succède à la contracture que le ventricule se laisse distendre par le sang ».

Contrairement à PÉLIKAN, l'auteur n'a pu, au cours de son expérience, réveiller les contractions du cœur par les divers excitants mécaniques, physiques ou chimiques.

Des phénomènes qu'il a observés ainsi que des inscriptions des battements du cœur, l'auteur croit pouvoir conclure que « le Laurier-rose a sur le cœur de la grenouille une action tétanisante très nette, action qui précède tous les autres symptômes de l'empoisonnement et qui, portée à son maximum, arrête le cœur en systole. La diminution d'amplitude des oscillations de l'aiguille qui paraîtrait à première vue infirmer cette action tonique du Laurier-rose, la confirme au contraire si on la rapproche des autres symptômes observés. »

Les expériences pratiquées par POULOUX sur les lapins lui ont donné des résultats analogues aux précédents. La dose mortelle pour un animal de 1300 g. est 0 g. 50 d'extrait hydroalcoolique.

L'auteur pratique sur un animal une injection de 0 g. 60 d'extrait ; il observe les phénomènes suivants :

15 minutes après l'injection : l'animal a quelques convulsions de la partie antérieure du tronc. La tête exécute un mouvement de haut en bas, rythmique et lent ;

25 minutes après l'injection, quelques tentatives de vomissements ;

28 minutes après l'injection, l'animal s'allonge sur ses pattes antérieures, il appuie sa tête, comme s'il ne pouvait plus la soutenir ; si on le déplace, il prend la même position ; les battements du cœur sont extrêmement précipités, au point d'être absolument incomptables.

35' après l'injection, l'aspect extérieur n'a pas changé, les battements du cœur ne sont plus perceptibles à la palpation

40' après l'injection, quelques mouvements désordonnés des oreilles et de la peau. L'animal ne donne plus signe de vie.

L'autopsie est pratiquée immédiatement et l'auteur constate que :

- a) le cœur continue de battre très faiblement pendant 15' ;
- b) les oreillettes ne s'arrêtent que 10 minutes plus tard ;
- c) les excitans chimiques, mécaniques ou physiques n'augmentent pas l'énergie des contractions ;
- d) l'aorte et le ventricule sont vides de sang ; la veine cave et l'oreillette en sont au contraire congestionnées ; les veines de l'intestin sont distendues par un sang noir.

« Cette expérience semble confirmer les conclusions de DE GIRARD et démontrer que le cœur n'est pas touché par le Laurier-rose. » Cependant l'auteur a noté que « les contractions du cœur n'étaient plus perceptibles quelques instants avant la mort de l'animal ; la circulation centrale était donc entravée et cette cause seule a suffi pour déterminer la mort ». L'auteur rappelle que dans des expériences faites avec le *Strophantus*, les mêmes faits ont été observés. L'auteur estime avoir établi, par ses expériences, que « les animaux à sang froid ou à sang chaud empoisonnés par le Laurier-rose meurent par le cœur ».

L'extrait aqueux n'a donné à l'auteur aucun résultat à la dose de 1 g. à 1 g. 50, aussi l'auteur a-t-il cru devoir abandonner son emploi.

En 1889, GREENISCH [16] reconnaît que les deux substances qu'il a retirées du *Nerium odorum*, dont on fait une variété du *Nerium Oleander*, la Nériodorine et la Nériodoréine, sont des poisons du cœur. En particulier à la dose de 0 g. 0016, la Nériodoréine amène la cessation des battements du cœur chez les grenouilles et à la dose de 0 g. 0032 ce corps tue une grenouille en 1 heure 50.

Pratiquement, le travail de POULOUX sera le dernier à porter sur une *forme galénique* ; désormais l'expérimentation pharmacodynamique ou les recherches chimiques n'auront pour objet que les *principes actifs* plus ou moins bien purifiés.

PIESZCZECK, en 1891 [18], retire de l'écorce, la *Rosaginine*, extrêmement toxique. « A la dose de 0 g. 01 chez la grenouille et 0 g. 04 chez le lapin, elle provoque successivement la paralysie musculaire sans abolir les réflexes, puis l'exagération des réflexes, le ralentissement de la respiration, l'opisthotonos et enfin la mort avec le cœur en diastole ».

Au cours de son étude sur les glucosides, LEULIER en 1912 [25] expérimente sur des chiens l'action de ces glucosides.

Le glucoside de l'écorce ou *l-strophantine* est assez toxique. Une injection de 0 g. 10 dans la peau du ventre d'un chien de 6 kg. amène la mort en moins de 12 minutes. Des vomissements et de l'angoisse ont précédé la mort. A l'autopsie les viscères ne présentaient pas de lésion et le cœur était rempli de caillots.

Dans une deuxième expérience l'auteur injecte 0 g. 04 à un chien de 6 kg. 200, qui deux minutes après l'injection vomit avec des efforts violents et de fortes dilatations de la cage thoracique. La marche est incertaine, l'animal fait des chutes nombreuses ; 10 minutes avant la mort survient de la dyspnée, et une mousse blanchâtre s'échappe de la gueule de l'animal, qui meurt 40 minutes après l'injection.

Dans une dernière expérience, l'auteur injecte 0 g. 018 à un chien de 8 kg. 200. Cette injection provoque des phénomènes toxiques semblables à ceux de l'expérience précédente, mais n'amène pas la mort.

D'après ces expériences, la dose mortelle semble osciller entre 2 à 6 mg. par kilogramme d'animal. L'auteur indique que le glucoside de la graine possède « les mêmes réactions chimiques et physiologiques que la *l-strophantine* », mais il ne précise pas sa toxicité.

Quant à la toxicité du glucoside de la sève, elle est faible, puisqu'une injection de 0 g. 40 n'a pu amener la mort d'un chien de 8 kg. 500 qui a seulement présenté des vomissements bilieux et de l'incohérence dans les mouvements.

La *nériine* de TANRET (TANRET G., SIMONNET H.) [48] tue la grenouille rousse à la dose de 2 mg. par 100 g. d'animal (toxicité 40 fois plus faible que celle de l'ouabaine).

Pour tuer la souris, résistante aux poisons cardiaques comme

tous les rongeurs, il faut 9 à 10 mg. par 100 g. d'animal (toxicité 7 fois plus faible que pour l'ouabaïne).

Le chien est tué en 1 à 2 heures avec 0 mg. 85 par kg. d'animal par voie veineuse (toxicité 5 à 6 fois plus faible que pour l'ouabaïne). L'intoxication se manifeste par des vomissements précoces, évacuations alvines, ralentissement et ampleur très grande des mouvements respiratoires, puis prostration, diminution de la sensibilité, respiration superficielle, cœur rapide et fibrillant, convulsions.

Le toxique est retrouvé dans le cœur, le foie, les muscles et l'urine. La nérigénine tue le chien à la dose de 1 mg. 1 par kg. (voie intraveineuse).

Le glucoside d'automne est un peu moins toxique, 1 mg. 2 par kg.

L'oléandrine par voie veineuse tue le chien à la dose de 1 mg. par kg. d'animal.

Les auteurs étudient ensuite l'action des glucosides du *Nerium Oleandër* sur les organes et les fonctions importantes.

ACTION DE LA NÉRIINE.

Action cardio-vasculaire. — La nériine provoque une augmentation de l'amplitude cardiaque et un ralentissement du rythme. Comme pour la Digitale, l'augmentation de la pression est faible aux doses moyennes et la baisse est accentuée pour les doses subtoxiques. Cette action cardiaque s'exerce par l'intermédiaire du pneumo-gastrique ; elle ne se produit plus chez un animal à vagues coupés ou paralysés par l'atropine.

Action sur la respiration. — On obtient aux doses moyennes un ralentissement des mouvements respiratoires et une augmentation de leur amplitude ; aux doses subtoxiques ce stade est suivi d'une accélération de la respiration et d'une augmentation extrême des mouvements respiratoires. Le chien atropinisé ne présente pas ces phénomènes.

Action sur la diurèse. — Action diurétique marquée pour les doses moyennes.

Action sur le tube gastro-intestinal. — Comme la plupart des

poisons cardiaques la nériine excite le centre bulbaire du vomissement et exerce une action éméto-cathartique chez le chien non anesthésié. L'intoxication chronique s'accompagne d'hémorragies gastro-intestinales étendues. Cette action ne se produit pas chez le chien chloralosé ou atropinisé.

Action sur les fibres lisses. — L'auteur a constaté sur l'intestin isolé de lapin et sur l'utérus de cobaye que la nériine comme les autres médicaments cardiaques possédait une « action contracturante sur les fibres lisses ».

Le GLUCOSIDE D'AUTOMNE provoque les mêmes phénomènes que la nériine mais avec une intensité plus faible.

La NÉRIGÉNINE obtenue par hydrolyse sulfurique possède une très grande activité physiologique ; elle provoque en particulier une hausse de pression accentuée et persistante et les phénomènes cardiaques sont particulièrement accentués.

L'OLÉANDRINE BRUTE amène aux doses moyennes une hausse de pression plus marquée et plus prolongée que la nériine. Elle agit sur l'amplitude des contractions cardiaques mais influe peu sur le rythme. Son action sur la diurèse est faible.

Des conclusions de l'auteur, nous retiendrons que « parmi les glucosides cardiaques du Laurier-rose, *le plus intéressant et le plus abondant est la nériine* et que si l'emploi de cette nériine devait dépasser l'expérimentation sur les animaux, ses préparations exigeraient un *contrôle physiologique* préalable, nécessité par le caractère amorphe du glucoside et son mélange possible avec des produits secondaires, un peu moins actifs, formés au cours de la végétation ».

Nous pensons que cette remarque vaut pour les diverses formes galéniques préparées à partir du Laurier-rose.

Dans les travaux plus récents on peut citer ceux de MARTINOW (1936) [49], qui a opéré sur des rats et des souris, ceux de LICHATSCHEW et PALTSCHESKAJA (1938) [50]. Pour ces derniers auteurs, en injection sous-cutanée, 8 milligrammes par gramme de souris d'un extrait fluide de feuilles de Laurier-rose sont mortels dans 90 p. 100 des cas.

Enfin en 1941, CORTESI [51], à la suite de différents essais

pratiqués sur les souris, formule les conclusions suivantes : « L'action toxique et mortelle est très rapide avec la teinture d'écorce de *Nerium*, plus lente avec la teinture de feuilles, moins rapide encore avec la teinture de racines. Les infusés et macérés aqueux sont plus nocifs que les extractions alcooliques. Il semblerait en résulter que la corténérine est plus dangereuse que la folinérine.

« Un demi-milligramme d'*Extractum Folii* paraît être la dose léthale pour un gramme de souris. Cet extrait, comme *Extractum Digitalis*, correspondant à environ trois fois son poids de plante ; un milligramme 5 de feuilles de Laurier-rose serait la dose mortelle pour un gramme de souris, soit 30 à 45 milligrammes de feuilles pour une souris de poids moyen. »

B. Essais cliniques.

Comme c'est le cas pour tant d'autres drogues végétales, le *Nerium Oleander* doit son entrée dans la thérapeutique aux médecins arabes. Nous voyons en effet MASSERDJOUHI préconiser le suc de ses feuilles contre la gale, et IBN-EL-BEITHAR (*in* LÉCLERC [4]) l'utiliser contre la teigne et la lèpre blanche. Puis le Laurier-rose tomba dans l'oubli et d'après LÉCLERC (1917) on ne le trouve signalé que dans l'*Arbolayre* qui indique qu'on peut l'employer à l'extérieur « contre les dermatoses, le rhumatisme et certaines affections d'ailleurs indéterminées des organes génitaux ». Ce n'est qu'au début du XIX^e siècle qu'il réapparaît dans la matière médicale.

Par la suite, des vertus thérapeutiques fort différentes furent attribuées au *Nerium*, et parfois des résultats contradictoires publiés. D'abord uniquement utilisé dans les affections cutanées, ses propriétés cardiaques et diurétiques s'imposèrent peu à peu à l'attention des chercheurs.

Nous allons examiner successivement chacune de ses deux principales indications : il conviendra toutefois, dans un paragraphe intercalaire, de signaler certaines propriétés plus ou moins illusoires que l'on a prêtées à ce végétal.

a) *Action contre les affections cutanées.*

Ainsi que nous venons de l'indiquer, c'est comme médicament externe contre les *affections cutanées* que le Laurier-rose fut préconisé par les médecins arabes. Sans doute d'après BERTHERAND (1859) [52] certains parmi ces praticiens ont-ils conseillé de manger pendant plusieurs jours de la graine de Laurier-rose ou encore d'absorber de l'eau ou de la bile de vache dans laquelle cette graine a été broyée, mais cette médication, qui n'était pas sans danger, fut rapidement abandonnée et c'est d'ordinaire une digestion ou une décoction des feuilles dans l'huile ou la graisse qui fut retenue par les recettes populaires. L'emploi du *Nerium Oleander* comme antipsorique et comme parasiticide est en effet très répandu en médecine populaire, en particulier dans le midi de la France (GOUAN, 1804). en Corse et en Algérie où « l'on fait dans certaines tribus des frictions sur les corps des galeux avec un mélange d'huile, de vinaigre et de cendres de bois de Laurier-rose » (L. PLANCHON, 1894) [3]. POULOUX (1887) [42] signale également l'habitude qu'avaient les moines mendiants de s'en servir comme antipédiculaire.

Tout ceci explique qu'en 1811-1812 de LENS et MÉRAT [53] songèrent à utiliser comme *antipsorique* une solution de 4 grammes d'extrait dans 250 grammes d'eau ; cette solution d'extrait était employée en lotions et leur aurait donné de bons résultats, cependant en raison des dangers de cette médication les auteurs conseillent eux-mêmes de l'abandonner.

Toujours d'après le docteur POULOUX, GRAY utilisa vers la même époque, également comme antipsorique, une digestion de feuilles dans l'huile. Enfin citons la tentative, pas très heureuse il est vrai, de LOISELEUR-DESLONGCHAMPS [44], pour utiliser le *Nerium Oleander* « per os » chez une jeune fille atteinte d'un darte qui lui recouvrait une grande partie du corps. Employant une préparation composée d'une partie d'extrait de feuilles dans quatre parties de vin, l'auteur fait prendre à cette jeune fille, en augmentant progressivement les doses, jusqu'à 40 gouttes de la solution, sans autre inconvénient pour la patiente que de fréquentes envies de dormir. Il associe à ce traitement interne des frictions avec un liniment composé d'une partie de la solu-

tion précédente et de quatre parties d'huile d'amandes douces et au bout de 3 mois la malade était presque guérie. Mais cette guérison ne se maintint pas.

Depuis on semble avoir renoncé à l'utilisation du *Nerium* dans les maladies cutanées, pour ne songer qu'à ses propriétés *cardio-toniques*, toutefois ce n'est qu'en 1886 que celles-ci furent reconnues ; dans l'intervalle, plusieurs essais furent effectués dans des sens très différents pour reconnaître les vertus thérapeutiques du Laurier-rose. Ces résultats ne furent pas très concluants, cependant nous allons les passer en revue successivement.

b) *Actions diverses.*

Toutes les tentatives que nous allons relater ainsi que celles qui révélèrent l'action cardiaque du *Nerium*, n'ont été possibles que par suite d'un essai d'absorption « per os » que LOISELEUR-DESLONGCHAMPS [44] effectua sur lui-même avec une solution de 30 g. d'extrait de *Nerium* dans 120 grammes de vin. En raison de son importance, voici *in extenso* la relation de cette épreuve telle qu'on la trouve décrite dans le « Dictionnaire des Sciences médicales » de LOISELEUR-DESLONGCHAMPS et MARQUIS [99] :

« Le 13 avril 1811, nous portant parfaitement bien, nous commençâmes à prendre 3 fois par jour, 3 gouttes de cette teinture et tous les jours, jusqu'au 25, nous augmentions la dose d'une goutte chaque fois, de sorte que nous en prenions à cette époque 48 gouttes entre six heures du matin et neuf heures du soir. Nous commençâmes alors à sentir notre appétit diminuer et à éprouver dans la journée des lassitudes spontanées. Incertain si c'était au Laurier-rose que nous devions attribuer la cause, et pour nous en assurer, nous en continuâmes encore l'usage pendant 3 jours en portant à 15 gouttes chacune des doses que nous prenions 4 fois par jour. Mais le 28 avril, nous devons avouer que nous n'eûmes pas le courage d'aller plus loin ; ce jour-là nous ne pûmes presque pas manger ; nous éprouvions une inappétence de tous les aliments, accompagnée de douleurs, d'une débilité musculaire très développée et d'un malaise uni-

versel ; la cessation absolue de l'usage du Laurier-rose suffit pour nous rendre notre bonne santé habituelle dans l'espace de 2 ou 3 jours. Voulant cependant nous assurer d'une manière positive, si les symptômes que nous avions éprouvés étaient bien réellement produits par l'extrait de Laurier-rose, un mois après l'avoir cessé, étant dans le meilleur état de santé, nous en commençâmes l'usage de même que la première fois, c'est-à-dire que le 1^{er} juin, nous prîmes 12 gouttes de cette même teinture et que le 13 nous en prenions 60 gouttes. Ce jour-là et dès la veille nous avons commencé à voir notre appétit diminuer, puis à ressentir de la courbature, de la faiblesse dans les jambes. Ayant poussé la dose le 14 jusqu'à 64 gouttes, dans l'espace de cette journée tous les symptômes que nous avions éprouvés depuis deux jours augmentèrent assez sensiblement pour nous forcer de nouveau à ne pas porter nos essais plus loin. Il nous fut assez clairement démontré que l'extrait de feuilles de Laurier-rose contenait un principe vénéneux, destructif de l'irritabilité. »

Cette expérience, publiée en 1818, avait le mérite de montrer que, malgré sa toxicité, le Laurier-rose pouvait être employé à l'intérieur et les premières bases d'une posologie étaient posées. Cependant il faut attendre 30 ans (nouvelle preuve du rythme trentenaire qui préside bien souvent aux recherches scientifiques comme d'ailleurs à la progression des idées d'une façon générale) pour voir apparaître une nouvelle étude du *Nerium*. Il s'agit d'un essai tenté par FRANCE, chirurgien aide-major à l'hôpital militaire de Reniet-el-Haad, pour substituer le *Nerium Oleander* au sulfate de quinine dans le traitement de la malaria. Malgré nos efforts, il ne nous a pas été possible de retrouver l'article original de M. FRANCE. Voici toutefois ce qu'écrit à ce sujet le Dr POULOUX dans sa thèse sur le Laurier-rose :

« Il (M. FRANCE) ne nous explique pas par quelles considérations il fut amené à penser que cette Apocynacée pût avoir une action efficace contre les accidents aigus de l'intoxication maremmatique. Peut-être la doctrine d'HAHNEMANN n'y fût-elle pas étrangère ; en Algérie on considère le Laurier-rose comme capable d'augmenter la puissance du miasme des marais. Mais nous ne saurions rien affirmer à cet égard.

« Quoi qu'il en soit, il avait été précédé dans cette voie par le docteur TARBES, qui apporte deux cas de fièvre intermittente, traités sans aucun succès par le Laurier-rose. Il est permis de croire que M. FRANCE n'avait pas eu connaissance de cette tentative infructueuse. Il administrait à ses malades des doses d'extrait de plantes fraîches, variant entre 15 à 20 centigrammes, quelques heures avant l'accès.

« Le premier malade qui fut traité ainsi, était atteint d'une fièvre quarte ancienne, avec récidives fréquentes et assez rapprochées, qui avait résisté à des doses assez fortes de sulfate de quinine. L'extrait de Laurier-rose fut substitué à ce fébrifuge à la dose de 10, puis de 15 à 20 centigrammes. L'accès fut toujours modifié ; le frisson manquait le plus souvent, mais la période de sueur était plus longue et la sécrétion plus abondante. De plus, le malade était tourmenté de coliques légères et avait deux ou trois selles abondantes pendant la nuit. Les autres malades ont présenté en général les mêmes symptômes ; toutefois, dans certain cas, la fièvre a cessé sans phénomènes notables. En somme, les malades ont toujours été améliorés, et même lorsqu'ils prenaient plusieurs doses du médicament, ils n'ont pas présenté les phénomènes qui s'observent quelquefois après l'administration du sulfate de quinine à haute dose (tintements d'oreille, surdité momentanée, etc...). Dans quelques cas, le Laurier-rose a échoué, mais le sulfate de quinine n'a pas eu de meilleurs résultats.

« M. FRANCE conclut de ses 24 observations, que le Laurier-rose doit être considéré comme un des bons succédanés du quinquina. Toutefois, il fait quelques réserves, parce que dans les cas graves, il ne s'est pas cru en droit de prescrire autre chose que le sulfate de quinine. Il est aussi à remarquer que ces malades étaient des soldats, appartenant aux compagnies de discipline, et que, dans ces conditions, il faut tenir un grand compte de la simulation possible. Enfin, c'est pendant l'hiver qu'avaient lieu ces tentatives. Or, pendant cette saison, les accidents de l'intoxication paludéenne sont moins tenaces et plus faciles à arrêter qu'en toute autre saison. Il faut remarquer enfin que dans les trois observations que M. FRANCE rapporte en détail,

il a employé outre le Laurier-rose, la saignée, l'extrait de Belladone et la diète qui a si souvent raison de la simulation si fréquente dans la pratique militaire.

« Nous ne saurions nier toutefois d'une manière absolue l'influence du Laurier-rose dans les cas précités ; mais quoique mis dans l'impossibilité de vérifier les affirmations de M. FRANCE, par l'extrême rareté des cas de fièvre palustre dans les salles d'hôpital, et en tenant compte des réserves que nous venons de faire, réserves faites déjà par M. FRANCE lui-même, nous inclinons, après LATOUR, à penser que la médication des fièvres intermittentes par le Laurier-rose doit être abandonnée. »

Comme autres vertus thérapeutiques attribuées au *Nerium*, signalons encore un essai pour le *traitement de la syphilis* réalisé par LOISELEUR-DESLONGCHAMPS, une action *antiépileptique* (LUKOWSKI, 1863), des propriétés *sternutatoires* énergiques (dus vraisemblablement à la présence d'un saponoside), propriétés trop énergiques même, écrit L. PLANCHON (1894) car il faut d'ordinaire mélanger la poudre à d'autres poudres inertes ; cet auteur conseille d'ailleurs de lutter contre cette utilisation qui n'est pas sans danger, de même qu'il conseille de combattre l'usage de l'eau de macération comme *antiodontalgique* ; enfin il tient comme *tout à fait illusoire* l'action du Laurier-rose sur les tumeurs, les engorgements viscéraux, les hémorroïdes, le rhumatisme, la fièvre, l'épilepsie, la syphilis...

Indiquons pour terminer ce paragraphe que le père d'une de nos camarades de laboratoire, ancien officier colonial, nous a signalé l'emploi du *Nerium* par les simulateurs dans l'armée d'Afrique pour provoquer des accès de fièvre.

c) *Action cardiaque et diurétique.*

Nous avons vu que l'action cardiaque et diurétique avait été expérimentalement mise en évidence en 1865 par PÉLIKAN et qu'en 1888 POULOUX avait repris les expériences de cet auteur. Poursuivant ses travaux, POULOUX procède à des *essais cliniques* et pour la première fois le Laurier-rose est utilisé en thérapeutique cardiaque humaine.

L'auteur, dans sa thèse de doctorat en Médecine, justifie l'essai qu'il a fait du Laurier-rose dans le traitement de « malades atteints d'une lésion organique non compensée, chez qui le cœur est insuffisant à remplir sa tâche, et qui, consécutivement, présentent ce syndrome symptomatique, désigné par BEAU, sous le nom d'asystolie (œdème généralisé, congestion passive des viscères, etc.) » par « la parenté botanique du Laurier-rose avec le Strophantus » et « par l'action très nette qu'il a sur les contractions du cœur ». Notons que l'auteur avant d'administrer l'extrait alcoolique de Laurier-rose à ses malades, a d'abord ingéré lui-même 10, 15 et 20 cg. de cet extrait afin de s'assurer que cette ingestion ne présentait pas d'inconvénient.

OBSERVATIONS : Le malade présente un tableau symptomatique à peu près typique de l'asystolie : « Il est atteint d'une double lésion mitrale (rétrécissement et insuffisance ; il a en même temps une lésion rénale remontant à deux ans ; son pouls est imperceptible, filiforme, incomptable, et son tracé pris au sphygmographe de MAREY est absolument le pouls des asytoliques ; les urines rendues en 24 heures ne dépassent pas 500 g. Sous l'influence du Laurier-rose, nous voyons tous les symptômes d'asystolie disparaître ; la dyspnée faire place à une respiration à peu près normale, le pouls reprendre de l'ampleur, de la force, de la tension et de la régularité, la quantité d'urine excrétée en 24 heures, monter de 500 g. à 3.000 g. Les œdèmes ont disparu comme par enchantement. »

On cesse d'administrer le Laurier-rose au malade mais quelques jours après, celui-ci par le fait de sa lésion cardiaque et rénale est atteint de nouveaux symptômes d'asystolie. La médication est reprise, le malade urine chaque jour une quantité plus considérable. Un jour cependant où l'on oublie de donner au malade ses pilules de Laurier-rose, la quantité d'urine émise descend à 500 g. Ce fait prouve que « la quantité d'urine par 24 heures chez les asytoliques, suit donc une marche parallèle aux doses du Laurier-rose et nous pouvons à volonté augmenter ou diminuer la diurèse. »

Cette propriété qui rapproche le Laurier-rose du *Strophantus*, permet à l'auteur de penser que l'élimination est rapide ; cependant, dans un autre cas, l'auteur observe que ce n'est qu'au bout de 10 jours de médication que la diurèse a été notablement augmentée, et cependant le sujet n'a pas présenté de symptômes d'intoxication, donc la drogue n'a pas dû s'accumuler dans l'économie. L'auteur pense, sans toutefois l'affirmer, que, dans ce cas, la surcharge graisseuse du cœur du patient au début du traitement avait contrarié l'action du Laurier-rose. L'état de ce malade s'est nettement amélioré dès que la quantité d'urine a augmenté.

D'autres observations ont été peu favorables ; l'auteur pourtant ne se décourage pas, car dans des cas semblables les médicaments les plus éprouvés sont souvent impuissants.

A la suite de ses expériences cliniques, POULOUX écrit que « le Laurier-rose ne détermine jamais les symptômes graves que produit une administration intempestive de Digitale » ; de plus, l'auteur a « pu prolonger l'administration de l'extrait de Laurier-rose indéfiniment, sans déterminer, ni vomissements, ni diarrhée, ni convulsions, ni aucun des symptômes qui ont été signalés dans les cas d'empoisonnement par cette plante ».

Les essais cliniques sur le cœur réalisés par POULOUX avec des formes galéniques sont les seuls que nous ayons rencontrés dans la littérature.

Pendant une très longue période (50 ans), on ne trouve pas trace d'essai clinique réalisé avec le Laurier-rose ou ses principes actifs.

Il y a une dizaine d'années, à la suite de nombreuses recherches en Allemagne, en particulier celles de FLEURY et NEUMANN, un produit a été introduit dans le commerce en 1935 par la Société SCHERING de Berlin, sous le nom de « Folinérine ».

Nous savons par une relation de L. HEULER [54] que de nombreux essais cliniques ont été réalisés avec ce produit en Allemagne et en Tchécoslovaquie. Nous regrettons vivement que la situation actuelle ne nous ait pas permis de nous procurer un compte rendu détaillé de ces essais.

D'après HEULER, « tous les auteurs s'accordent à proclamer

les qualités thérapeutiques de la Folinérine et à la considérer comme aussi efficace que la Digitale, sinon même en partie supérieure » ? D'après ses essais personnels, l'auteur souligne que la Folinérine possède toutes les qualités des médicaments cardiaques du groupe de la Digitale. Elle ralentit rapidement le pouls sans provoquer de bradycardie importante. L'effet diurétique est uniforme. Les stases intestinales régressent rapidement. A l'électrocardiogramme on observe une action plus satisfaisante qu'avec les autres médicaments cardiaques. L'accumulation de la Folinérine est plus importante qu'avec la strophantine mais moindre que pour la Digitale. Les malades traités d'une façon continue même avec de fortes doses n'ont pas présenté de troubles toxiques. Dans de rares cas on a observé des diarrhées qui ont disparu en suspendant le traitement pendant une journée, et des troubles digestifs qui ont disparu en remplaçant les gouttes par des tablettes.

Les annales de MERCK, 1940-1941, mentionnent une préparation : l'*Oleander Perpurat*, représentant un « extrait total » des feuilles, titré biologiquement et en contenant intégralement les principes actifs. K.H. OSTERWALD a montré que ce produit, administré par voie intraveineuse, avait des effets analogues à ceux de la strophantine.

Il ressort également des observations cliniques de HILDEBRANDT, BANSI, BECKER, FREYSENC et LAUER (*An. de Merck*) [55], que l'*Oleander Perpurat* peut être utilisé dans les troubles du rythme et les insuffisances cardiaques consécutives aux lésions valvulaires et myocardiques.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES SUR LE « NERIUM OLEANDER L. »

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES GALÉNIQUES

A. — Choix des organes.

Nous nous sommes limitée dans ce travail à l'étude des feuilles et des écorces de tige de *Nerium Oleander*.

On sait qu'il peut se produire au cours de la dessiccation, des transformations importantes, par hydrolyse ou oxydation, dans la composition chimique de certains principes actifs existant dans les organes végétaux. C'est ainsi, pour ne prendre des exemples que dans les plantes agissant sur l'appareil circulatoire, que le Muguet desséché ne renferme plus que des traces de convallamarine, que la K-strophantine du *Strophantus* est dédoublée par la strophantobiase en cymaroxide et glucose. De même

STOLL a décrit les changements importants dans la composition des feuilles de Digitale au cours de la dessiccation ; cet auteur a isolé dans la Digitale fraîche un glucoside très actif, le *purea glucoside A*, qui sous l'influence d'un enzyme perd une molécule de glucose pour se transformer en digitaline cristallisée moins active que le glucoside qui lui a donné naissance. Cette digitaline, ou digitoxoside, se décompose elle-même toujours, au cours de la dessiccation, en digitoxigénine et digitoxose. Ces considérations nous ont amenée à effectuer nos recherches à la fois sur des organes séchés à l'ombre sans stabilisation préalable, et sur des organes stabilisés afin d'en faire une étude comparée.

Afin d'opérer sur le *même échantillon*, nous avons récolté, avec l'aide de nos camarades de laboratoire, une quantité importante de rameaux feuillus.

Le *Nerium* a été cueilli dans les jardins particulièrement bien ensoleillés, à la fin de l'été, au début du mois d'octobre, après une longue période de sécheresse, en partie aux jardins du Peyrou (a), en partie à la campagne BAZILLE (b). Dès l'arrivée au laboratoire, les rameaux de chaque lot ont été effeuillés et écorcés. Nous avons constitué deux lots homogènes d'écorces de tiges et deux lots de feuilles. Un lot de feuilles et un lot d'écorces ont été immédiatement stabilisés à l'autoclave par la vapeur d'alcool bouillant sous pression, suivant la technique de PERROT et GORIS, puis séchés à l'étuve à 45°.

Les autres lots d'écorces et de feuilles ont été mis à sécher à l'ombre, sous abri.

(a) Nous tenons à souligner ici la bonne grâce avec laquelle les jardiniers-horticulteurs de la ville et, en particulier, Monsieur L. COMBETTES, chef jardinier-multiplicateur de la ville de Montpellier, se sont mis à notre disposition pour nous procurer du Laurier-rose ; nous les en remercions vivement.

(b) Nous devons à la générosité de Monsieur André BAZILLE, de nombreux échantillons de Laurier-rose, prélevés dans sa propriété des « Pommettes ». Nous prions Madame A. BAZILLE de vouloir bien trouver ici l'hommage de notre reconnaissance et de notre souvenir ému à la mémoire de Monsieur A. BAZILLE.

B. — Choix de la forme galénique et préparation des extraits.

1^o CHOIX DE LA FORME GALÉNIQUE.

Pour étudier les propriétés galéniques et pharmacodynamiques du Laurier-rose, nous avons choisi la forme *extrait fluide* qui présente l'avantage de réunir sous un faible volume la quasi-totalité des principes actifs tout en correspondant poids pour poids à la quantité de drogue sèche mise en œuvre. Cette forme permet ainsi un essai physiologique qui ne sera pas modifié par l'action de la grande quantité de solvant contenu dans d'autres formes : teinture ou infusion par exemple.

2^o PRÉPARATION DES EXTRAITS.

Nos extraits fluides ont été préparés par lixiviation, en tenant compte des indications du Codex et des travaux de Mlle BÉRANGER sur cette opération pharmaceutique [56].

Voici la technique utilisée :

Les feuilles et les écorces, qu'elles soient préalablement stabilisées ou simplement séchées à l'ombre, ont été réduites à l'état de poudre demi-fine (tamis, mod. 26).

Nous avons chaque fois soumis notre poudre à une dessiccation préalable de 24 heures à l'étuve à 40°, afin d'opérer sur une poudre ayant la même teneur en eau ; de cette façon les pesées ne sont pas faussées et le degré alcoolique de l'alcool utilisé n'est pas abaissé. La poudre (100 g.) a été humectée avec la moitié de son poids du solvant utilisé et laissée à son contact en vase couvert pendant deux heures, puis placée avec les précautions requises dans un percolateur de 750 cm³, enfin recouverte avec le solvant et laissée à son contact pendant 12 heures.

Dans les 24 heures qui ont suivi, on a recueilli 80 g. du percolé et on les a mis à part. Le Codex indique que pour épuiser la drogue, il faut utiliser 10 fois le poids de celle-ci en solvant. Lorsque nous avons eu recueilli un litre de percolé, le liquide qui s'écoulait était encore très coloré, et 10 cm³ de ce liquide évaporé laissait un résidu appréciable. Suivant les indications du Codex, l'épuisement n'était donc pas suffisant ; dans ces con-

ditions nous avons continué l'opération jusqu'à ce que les exigences du Codex soient réalisées ce qui a nécessité un nouvel écoulement d'un litre de percolé. Celui-ci a été évaporé sous pression réduite au bain-marie, à une température inférieure à 50°, jusqu'à 20 g., qui ont été ajoutés au 80 g. précédemment mis à part. On a laissé en contact pendant 2 jours en agitant de temps en temps, puis on a filtré.

Nous avons choisi comme solvant d'abord *l'alcool à 70°* (c'est, on le sait, l'alcool utilisé pour le traitement par lixiviation des drogues héroïques par le Codex d'après la Convention Internationale de Bruxelles de 1902), puis les alcools à 60 ° et 80°, voisins de l'alcool à 70°.

D'autre part, dans le but de savoir si l'on pouvait obtenir une forme galénique meilleure (activité plus grande et peut-être moindre toxicité), nous avons utilisé également pour la préparation de nos extraits *l'alcool à 30°* et *l'eau distillée*.

Chaque fois nos extraits ont été préparés en double échantillon.

Nous avons donc préparé des extraits avec : alcool à 80°, 70°, 60°, 30° et eau distillée avec les feuilles et les écorces, stabilisées et non stabilisées, soit au total 20 extraits.

Rendement en extrait de l'organe frais. — Le rendement des organes frais en extrait, donc en organes séchés, puisque les extraits fluides représentent le même poids de drogue sèche, varie suivant la période de récolte. Au mois de juin le rendement des feuilles en extrait est de 35 %, au mois d'octobre : 39 %.

Pour les écorces, le rendement est de 34,5 % quelle que soit l'époque de la récolte.

C. — Caractères des extraits.

1° EXTRAITS FLUIDES D'ÉCORCES.

a) *Extraits fluides d'écorces non stabilisées.* — Les extraits fluides d'écorces non stabilisées diffèrent suivant le solvant utilisé pour leur préparation.

L'extrait aqueux est brun foncé et de consistance presque siru-

peuse ; les *extraits préparés avec l'alcool*, deviennent, à mesure que le degré alcoolique s'élève, plus fluides et d'une teinte plus claire allant jusqu'au brun très clair ou même jaune un peu foncé pour l'extrait préparé avec l'alcool à 80°. Ce dernier possède à peu près la fluidité d'une teinture.

D'autre part, l'extrait aqueux présente au bout de quelque temps un dépôt abondant. Pour les extraits alcooliques ce dépôt diminue avec l'augmentation du degré de l'alcool utilisé et l'extrait préparé avec l'alcool à 80° ne présente plus de dépôt.

Ces extraits sont tous amers et l'amertume va en croissant depuis l'extrait aqueux jusqu'à l'extrait préparé avec l'alcool à 80°.

b) *Extraits fluides d'écorces stabilisées*. — Les extraits d'écorces stabilisées présentent les mêmes caractères que les extraits d'écorces non stabilisées mais ils déposent moins.

CONSERVATION. — Tous les extraits d'écorces sont d'une bonne conservation ; en particulier, aucun n'est moisi au bout d'une année.

2° EXTRAITS FLUIDES DE FEUILLES.

a) *Extraits fluides de feuilles non stabilisées*. — Comme pour les extraits d'écorces, les caractères des extraits de feuilles varient avec le solvant utilisé et dans le même sens.

C'est ainsi que les extraits sont de plus en plus fluides à mesure que le degré alcoolique s'élève et que le dépôt est moins abondant. Le dépôt de teinte claire dans l'extrait aqueux devient verdâtre pour les extraits préparés avec l'alcool fort et la teinte brun roux de ce même extrait aqueux vire au brun verdâtre pour les extraits alcooliques à mesure que le degré de l'alcool s'élève. Cette variation de la teinte des extraits s'explique facilement par la solubilité plus élevée de la chlorophylle dans l'alcool d'un degré plus élevé.

La saveur de ces extraits est de plus en plus amère à mesure que le degré alcoolique s'élève et le goût de feuille s'accuse.

b) *Extraits fluides de feuilles stabilisées*. — Les extraits de

feuilles stabilisées présentent les mêmes caractères que les extraits de degré alcoolique correspondants de feuilles n'ayant pas subi la stabilisation. Cependant leur dépôt est plus clair et moins abondant.

CONSERVATION. — Les extraits alcooliques sont d'une bonne conservation. Par contre les extraits aqueux qu'ils soient préparés avec des feuilles stabilisées ou non stabilisées, moisissent facilement.

RÉACTION D'IDENTITÉ DE L'EXTRAIT DE LAURIER-ROSE. — Nous avons utilisé la réaction de la nériine donnée par TANRET.

On dilue l'extrait avec deux fois son volume d'alcool du même degré alcoolique que celui qui a servi à le préparer.

Sur une plaque de porcelaine on met une goutte d'acide sulfurique pur.

Avec un agitateur on dépose une goutte de l'extrait dilué.

L'extrait prend une coloration brun jaune puis jaune orangé qui au bout de 30 minutes environ vire au lilas.

Le lendemain la coloration a disparu.

D. — Constantes physico-chimiques des extraits fluides.

Sur tous les extraits fluides de *Nerium Oleander*, préparés dans les mêmes conditions expérimentales, avec comme solvants : l'eau, l'alcool à 30°, l'alcool à 60°, 70°, 80°, nous avons effectué les 3 déterminations suivantes : le *poids spécifique* à 15°, par la méthode du flacon ; l'*extrait* à 100° jusqu'à poids constant ; la *teneur en cendres*, par calcination de l'extrait sec au four électrique.

1° *Poids spécifique*. — Pour chacun de ces extraits nous avons déterminé le poids spécifique à 15° par la méthode du flacon, donnant la préférence à cette méthode sur celle utilisant la balance à densité, car si cette dernière offre l'avantage d'être beaucoup plus rapide, elle est aussi moins précise.

Les résultats trouvés pour chacun des extraits sont consignés dans le tableau n° 1. Il est à noter que pour cette détermination

comme pour les suivantes, les chiffres indiqués représentent la moyenne d'au moins deux résultats.

TABLEAU N° I

	Extraits	Poids spécifique	
		Feuilles	Ecorces
Organes stabilisés	Aqueux	1,0900	1,0710
	30°	1,0709	1,0820
	60°	1,0610	1,0188
	70°	0,9880	1,0137
	80°	0,9710	0,9709
Organes non stabilisés	Aqueux	1,0754	1,0957
	30°	1,0753	1,0688
	60°	1,0513	1,0304
	70°	1,0552	1,0105
	80°	0,9657	0,9831

L'examen de ces résultats nous montre que la densité des extraits varie peu puisque l'écart entre l'extrait *aqueux* d'écorces non stabilisées, qui a le poids spécifique le plus élevé, et l'extrait de feuilles non stabilisées préparé avec l'*alcool* à 80°, dont le poids spécifique est le plus faible, n'est que de 0,130.

Cette différence est en partie imputable aux solvants ; dans un cas c'est l'eau distillée, dans l'autre l'*alcool* à 80°, qui ont respectivement pour poids spécifique à 15°, 1 et 0,86416, ce qui donne comme écart 0,13584.

En général ce sont les extraits préparés avec l'*alcool* à 70° qui présentent la plus forte augmentation de poids spécifique comparativement au poids spécifique du solvant et dans tous les cas les extraits aqueux sont les moins riches en principes extractifs.

Donc du point de vue galénique, les alcools de degré élevé assurent une bonne extraction tandis que l'eau s'avère mauvais solvant.

2° *Extrait sec.* — La détermination de l'extrait sec pouvait aussi, semble-t-il, nous renseigner utilement dans le choix du degré alcoolique du solvant. La meilleure extraction du point de vue galénique devant nécessairement correspondre au poids d'extrait sec le plus élevé.

La détermination de l'extrait sec a été réalisée sur 5 g. environ d'extrait fluide de *Nerium Oleander*, exactement pesés, dans des capsules tarées de mêmes dimensions, en suivant rigoureusement pour toutes les déterminations le même mode opératoire et en s'entourant de toutes les précautions voulues. L'évaporation de l'extrait était obtenue en portant d'abord la capsule au bain-marie bouillant pendant 4 heures, puis à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant.

Voici en grammes p. 100 les résultats que nous ont fournis les différents extraits :

TABLEAU N° 2

	Extraits	Extrait sec en g. %	
		Feuilles	Ecorces
Organes stabilisés	Aqueux	23,09	22,89
	30°	25,25	23,30
	60°	26,24	23,08
	70°	28,29	23,31
	80°	26,60	23,06
Organes non stabilisés	Aqueux	22,65	21,71
	30°	23,15	21,82
	60°	26,40	23,53
	70°	26,70	27,23
	80°	24,50	22,35

Ces résultats sont sensiblement de même ordre que ceux trouvés précédemment lors de la détermination du poids spécifique.

En effet, d'une façon générale, c'est toujours l'alcool à 70° qui extrait le plus de principes, et l'eau qui en extrait le moins. Dans tous les cas, qu'il s'agisse d'organes stabilisés ou non, de

feuilles ou d'écorces de tiges, c'est l'alcool à 70° qui assure la meilleure extraction.

3° *Les cendres.* — Les cendres ont été obtenues par calcination au four électrique de l'extrait. Cette calcination est d'abord réalisée à basse température puis on chauffe plus fortement sans toutefois dépasser la température de 350° pour éviter les pertes dues surtout à la volatilisation des chlorures ; voici les résultats rapportés à 100 g. d'extrait fluide :

TABLEAU N° 3

	Extraits	Cendres en g. %	
		Feuilles	Ecorces
Organes stabilisés	Aqueux	2,240	1,470
	30°	2,185	0,980
	60°	1,400	1,260
	70°	1,197	0,970
	80°	1,290	0,750
Organes non stabilisés	Aqueux	1,900	1,170
	30°	1,730	1,155
	60°	1,650	1,030
	70°	1,510	0,910
	80°	1,450	0,659

Nous voyons que les différents extraits étudiés sont relativement pauvres en substances minérales. Cette teneur en cendres est fonction du degré alcoolique du véhicule employé ; c'est ainsi que l'eau et les alcools de degré faible donnent un pourcentage en cendre plus élevé que les alcools de degré plus fort. Ceci est vrai aussi bien pour les organes stabilisés que pour les organes n'ayant pas subi la stabilisation.

D'autre part, dans tous les cas, les préparations de feuilles sont plus riches en cendres que les préparations d'écorces et les préparations d'organes stabilisés ont un pourcentage en matières minérales plus important que celles d'organes non stabilisés.

En résumé, le fait principal qui ressort de ces recherches est que, du point de vue galénique, *c'est l'alcool à 70° qui paraît assurer la meilleure extraction* ; c'est en effet avec ce solvant que le pourcentage d'extrait sec est le plus élevé ; toutefois, ceci ne saurait nullement préjuger de l'activité physiologique des extraits que nous avons étudiés.

* *

Tous nos extraits présentent une réaction assez fortement acide au tournesol et ce fait nous suggère que peut-être en raison de cette acidité il conviendrait outre la *conservation galénique*, d'envisager la *conservation physiologique* de nos extraits. Cette conservation est incertaine ; nous avons en effet appris au cours de nos recherches chimiques que l'hydrolyse du principe actif du *Nerium*, s'effectue non seulement à chaud, mais aussi à la température ordinaire puisqu'il suffit de mettre en contact le glucoside avec de l'acide sulfurique à 1 % pour que au bout de quatre jours on ait pour 100 g. de glucoside mis en œuvre 31 g. d'aglycone et 23 g. de glucose.

Il y aurait intérêt à doser périodiquement le pouvoir réducteur des extraits afin d'évaluer les quantités de glucose provenant des glucosides libérés au cours de la conservation. Il faudrait aussi s'assurer de la conservation des extraits pour des contrôles physiologiques au cours du temps.

Enfin, l'hydrolyse du glucoside commence sans doute au cours de la préparation des extraits ; nous avons vu que, à la température ordinaire, quatre jours suffisaient pour le détruire en milieu légèrement acide, et l'épuisement de la drogue pour la préparation de l'extrait dure environ huit jours. De plus, cette percolation se produit à la température ordinaire, mais l'évaporation du percolé, bien que s'effectuant avec l'aide du vide, se fait tout de même à une température voisine de 46°, et dure de nombreuses heures, parfois plus d'une journée, et porte sur 1/5^e en poids de l'extrait terminé. Si l'on peut envisager de perfectionner la deuxième partie de la préparation, c'est-à-dire l'évaporation, en accélérant celle-ci en opérant sous un vide plus poussé, et par suite à une température moins élevée, il ne nous

paraît pas possible de réduire le temps d'épuisement de la drogue, ce qui nuirait à la bonne extraction des principes actifs.

Pour éviter l'hydrolyse des principes actifs de nos extraits par l'acidité naturelle, soit au cours de la préparation soit au cours de leur conservation, nous proposons de rechercher s'il ne serait pas possible d'avoir des extraits plus actifs parce que plus riches en glucosides et conservant mieux leur activité en opérant en milieu neutre ou alcalin. Pour réaliser ces conditions on pourrait ajouter à la poudre de *Nerium* une poudre légèrement alcaline, chaux, sel de calcium ou magnésie par exemple.

Nous sommes autorisée à émettre cette suggestion par le Codex qui utilise dans un tout autre but d'ailleurs, ce procédé pour la préparation de l'extrait de Cascara.

Au point de vue pratique, on pourrait doser l'acidité de l'extrait préparé normalement et calculer la dose de l'alcalin à ajouter à la poudre qui suffirait à neutraliser exactement l'acidité de l'extrait ou bien opérer en milieu légèrement alcalin ; nous avons vu en effet que plusieurs auteurs, pour extraire l'oléandrine, se placent en milieu alcalin.

Il conviendrait d'effectuer simultanément sur l'extrait normal et sur l'extrait magnésien préparés par ailleurs dans les mêmes conditions, dès le moment de leur obtention, des essais chimiques pour apprécier et comparer l'importance de l'hydrolyse des hétérosides au cours des deux modes de préparations.

D'autre part, des essais physiologiques seraient indispensables pour se rendre compte si en dehors d'une plus grande richesse en glucoside l'addition de magnésium ou de calcium ne modifie pas l'activité de l'extrait en ajoutant à l'action du *Nerium* leurs effets propres.

Enfin, il faudrait périodiquement refaire ces essais chimiques et physiologiques afin de comparer la conservation des deux extraits.

CHAPITRE II

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES

Action sur le cœur « in situ » de chien.

Après avoir étudié la meilleure forme du point de vue galénique, nous avons effectué sur tous nos extraits des essais pharmacodynamiques, indispensables pour s'assurer de leur action physiologique. Nous avons déjà eu l'occasion d'expliquer pourquoi nous avons choisi comme critère, leur action sur le cœur « in situ » de chien. Nous n'y reviendrons pas.

Dans ces expériences, notre attention s'est portée sur les trois phases successives qu'il est classique de distinguer dans l'action des cardiaques digitaliques : *phase de latence*, *phase utile* ou thérapeutique et *phase toxique*. Les expériences de pharmacodynamie ont été faites sur le chien chloralosé et soumis à la respiration artificielle, avec enregistrement simultané de la pression carotidienne, des mouvements de l'oreillette et du ventricule (méthode du berceau) et des variations de pression du rein (oncographe de Roy).

Nous avons suivi la technique habituellement utilisée au Laboratoire de Pharmacodynamie et décrite dans la thèse de Mlle VERNON [57].

Des expériences préliminaires nous ayant montré que la dose utile, chez le chien chloralosé et soumis à la respiration artificielle, est de 10 mg. environ p. kg. par voie intraveineuse, et que la dose mortelle était en moyenne de 30 mg. p. kg., le protocole expérimental établi et suivi pour chaque expérience fut le suivant : le chien chloralosé et soumis à la respiration artificielle recevait par la saphène une première injection de 10 mg. p. kg. d'extrait fluide dilué dans un peu de sérum physiologique. Une heure et quart après, l'animal recevait une deuxième injection de 10 mg. p. kg. d'extrait fluide, et un quart d'heure après une troisième injection de 10 mg. p. kg.

Lorsque l'animal survivait à cette troisième injection, de nouvelles injections de 10 mg. p. kg. étaient pratiquées sur l'animal de quart d'heure en quart d'heure jusqu'à la mort.

Voici la relation de nos expériences qui ont été effectuées sur les extraits d'écorces non stabilisées et sur les extraits d'écorces stabilisées, sur les extraits de feuilles non stabilisées et sur les extraits de feuilles stabilisées.

Extraits fluides d'écorces.

a) Extraits fluides d'écorces non stabilisées.

EXTRAIT D'ÉCORCES NON STABILISÉES DE *NERIUM OLEANDER* :
AQUEUX.

Chien mâle de 12 kilogs, chloralosé à 0 g. 15 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. L'injection est suivie, quelques minutes après, d'une légère augmentation de l'amplitude des contractions auriculaires qui passent de 2 cm. 8 à 3 cm. 4. Certaines de ces contractions sont plus fortes que les autres. On observe aussi par moments des périodes de hausse de tonus.

2^e injection. Après la 2^e injection, l'amplitude des mouvements de l'oreillette diminue un peu, mais reste supérieure à 2 cm. 8, puis ceux-ci s'arrêtent complètement pendant quelques minutes et ne reprennent que très faiblement.

3^e *injection*. L'oreillette reprend certains mouvements fibrillaires puis s'arrête.

VENTRICULE.

1^{re} *injection*. Les effets de la 1^{re} injection se traduisent par une augmentation régulière et progressive de l'amplitude des mouvements du ventricule. Celle-ci, qui était avant l'injection de 2 cm. 4, atteint 3 cm. 2 au bout de trois quarts d'heure. Par la suite, elle se maintiendra jusqu'au moment de la 2^e injection.

2^e *injection*. Celle-ci est suivie presque immédiatement d'une phase d'arythmie passagère ; le ventricule reprend ensuite son rythme normal, mais bientôt les accidents réapparaissent ; ils se poursuivront pendant la 3^e *injection*, avec dissociation auriculo-ventriculaire dans les deux ou trois minutes qui précèdent la mort. Puis on constate une phase de régulation. Au moment de la mort le cœur s'arrête en diastole.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} *injection*. La pression carotidienne s'élève légèrement immédiatement après l'injection. Elle redescendra ensuite progressivement. Elle était de 8 cm. avant la 1^{re} injection. Elle est tombée à 6 cm. 6 une heure et quart après.

2^e *injection*. La 2^e injection est suivie d'une élévation importante de la pression carotidienne qui monte à 11 cm. 4 au moment de la régulation du ventricule, mais ce phénomène de compensation est passager. La pression redescend ensuite rapidement pour subir une chute brusque au moment de la mort de l'animal, après la 3^e *injection*.

REIN.

Le volume du rein ne présente que de faibles variations de volume au cours de cette expérience. Seuls, quelques accidents peuvent être notés au moment des phénomènes toxiques qui suivent la 2^e injection. La mort s'accompagne d'une diminution du volume rénal.

En résumé : L'action de cet extrait se fait sentir d'une façon assez intense à la fois sur l'oreillette et le ventricule. Elle est moins importante sur la pression carotidienne. Les phénomènes toxiques sont relativement tardifs puisqu'ils n'apparaissent guère qu'après la 2^e injection. On observe la dissociation auriculo-ventriculaire

et une phase de régulation prémortelle. L'animal meurt après avoir reçu 30 mg. p. kg. d'extrait fluide.

EXTRAIT D'ÉCORCES NON STABILISÉES DE *NERIUM OLEANDER* :
ALCOOL 30°.

Chien mâle de 7 kilogs, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. Une légère augmentation de l'amplitude se manifeste presque immédiatement après l'injection. La phase de latence est donc réduite au minimum. Cette augmentation d'amplitude atteint son maximum dans le quart d'heure qui suit l'injection. Elle est faible cependant puisqu'elle passe de 2 cm. à 2 cm. 8. Elle se poursuit pendant une heure et demie jusqu'à la 2^e injection.

2^e injection. A ce moment l'amplitude diminue progressivement jusqu'à l'apparition des phénomènes toxiques qui se traduisent par une action chronotrope négative et par de l'arythmie.

3^e injection. Les mouvements de l'oreillette sont presque arrêtés jusqu'à la mort de l'animal, qui nécessite cependant pour se produire une 4^e injection de 0 g. 010 p. kg. d'extrait fluide de *Nerium Oleander*. Au cours de ces phénomènes de toxicité, l'animal fait de violents efforts pour respirer.

VENTRICULE.

1^{re} injection. L'extrait fluide de *Nerium Oleander*, alcool 30°, d'écorces non stabilisées, n'exerce qu'une action favorable très faible sur le ventricule. L'amplitude des mouvements, qui était de 2 cm. 1 avant l'injection, arrive à 2 cm. 4 au bout d'une heure.

2^e injection. Les phénomènes toxiques apparaissent en même temps après la 2^e injection sur le ventricule que sur l'oreillette. A ce moment le cœur est franchement arythmique.

3^e injection. Après la 3^e injection les phénomènes s'accroissent encore, mais brusquement, un peu après l'arrêt complet des mouvements auriculaires, l'automatisme ventriculaire se manifeste et, pendant quelques minutes, le cœur bat plus régulièrement.

4^e injection. Une 4^e injection sera nécessaire pour provoquer l'arrêt : celui-ci se fera en diastole.

PRESSION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. Dès l'injection, la pression carotidienne, qui était de 7 cm. de mercure, s'élève rapidement pour atteindre 9 cm. Elle se maintiendra à ce niveau pendant un certain temps (trois quarts d'heure environ), puis elle redescend ensuite lentement pour n'être plus que de 5 cm. au moment où l'on pratique la 2^e injection, c'est-à-dire une heure et quart environ après la première.

2^e injection. Pendant les quelques minutes qui suivent la 2^e injection, la pression reste constante, mais au moment où les phénomènes de toxicité se manifestent sur le cœur, le pouls carotidien présente un ralentissement et des oscillations considérables s'abaissant parfois jusqu'au voisinage du zéro manométrique pour remonter en 2 ou 3 pulsations à 5 cm. de mercure.

3^e injection. Les mêmes phénomènes se poursuivent au début de la 3^e injection, puis on assiste à une régularisation de la pression qui se stabilise vers 6 cm. de mercure au moment où s'établit l'automatisme ventriculaire. La pression carotidienne restera la même jusqu'au moment de la 4^e injection, où elle tombe brutalement au moment de l'arrêt du cœur.

REIN.

Le rein ne présente aucun phénomène notable jusqu'au moment où les phénomènes toxiques apparaissent sur le cœur, c'est-à-dire après la 2^e injection.

A ce moment le pouls rénal présente des oscillations comparables à celles du pouls carotidien, mais en outre, on note certaines variations de volume parmi lesquelles il convient de signaler une diminution au moment où s'installe l'arythmie cardiaque et une augmentation correspondant à la phase d'automatisme ventriculaire. Celle-ci cependant est passagère et le volume rénal diminue peu à peu jusqu'à la mort de l'animal.

En résumé : Cet extrait est essentiellement caractérisé dans ses effets par une *faible action cardiaque*, mais aussi par une *toxicité plus faible* que celle des extraits précédemment étudiés, puisque c'est seulement à la 2^e injection que les effets toxiques s'installent et qu'il faut 40 mg. d'extrait fluide pour obtenir la mort de l'animal.

EXTRAIT D'ÉCORCES NON STABILISÉES DE *NERIUM OLEANDER* ·
ALCOOL, 60°.

Chien mâle de 8 kilogs, chloralosé à 0 g. 20 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. L'injection est à peine terminée que l'on note une augmentation régulière, progressive de l'amplitude de l'oreillette. Celle-ci atteint son maximum; au bout de vingt minutes elle est passée de 3 cm. à 3 cm. 2. Elle persiste ensuite jusqu'à la 2^e injection.

2^e injection. Celle-ci provoque une diminution de l'amplitude des contractions dont le nombre est augmenté et dont la force est inégale.

3^e, 4^e et 5^e injections. Les phénomènes précédents s'accroissent jusqu'à la mort de l'animal.

VENTRICULE.

1^{re} injection. Pas de modification notable sur la fréquence et l'amplitude des contractions ventriculaires, seulement une très légère augmentation, de 1 cm. 5 à 2 cm., au bout de une heure et quart.

2^e injection. A ce moment le rythme ventriculaire prend une allure sinusoïdale, mais bientôt on note une accélération passagère puis un ralentissement des pulsations; désormais il existe de la dissociation auriculo-ventriculaire et l'on observe quelques irrégularités du rythme.

3^e, 4^e et 5^e injections. Les phénomènes précédents s'accroissent et en même temps l'amplitude des contractions ventriculaires devient plus faible. Le cœur s'arrête en diastole.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. La pression carotidienne augmente légèrement (de 8 cm. 4 à 9 cm. 2) dans les minutes qui suivent l'injection, puis, au bout d'une demi-heure, amorcera lentement une descente.

Une heure environ après l'injection, la courbe prend une allure sinusoïdale.

2^e injection. Au moment de la 2^e injection, cette allure sinusoïdale est plus accentuée.

La dissociation auriculo-ventriculaire a ses répercussions sur la courbe de pression carotidienne qui prend alors l'aspect caractéristique habituel.

3^e, 4^e et 5^e injections. Immédiatement après la 5^e injection, on observe la chute brutale au moment de la fibrillation du cœur.

REIN.

Le volume ne subit aucune modification appréciable au cours de cette expérience.

En résumé : L'action de cet extrait s'est révélée *surtout auriculaire* et, au moment des phénomènes toxiques, on constate de la dissociation auriculo-ventriculaire. Il est à remarquer, d'autre part, que cet extrait est *très peu toxique*, puisque les premiers accidents ne s'observent qu'après la 2^e injection et qu'il faut, d'autre part, 0 g. 050 d'extrait fluide par kilog d'animal pour provoquer la mort.

EXTRAIT D'ÉCORCES NON STABILISÉES DE NERIU M OLEANDER :
ALCOOL 70°.

Chien femelle de 13 kg. 500, chloralosé à 0 g. 10 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. Immédiatement après l'injection quelques troubles apparaissent dans les contractions auriculaires ; ces troubles consistent en des variations de l'amplitude des contractions ; puis le rythme redevient régulier et une augmentation d'amplitude très nette est observée. L'amplitude des contractions, qui était de 2 cm. 3 avant l'injection, arrive, à 4 cm. 2. (Planche I).

Le phénomène persiste assez longtemps pendant près d'une heure. A ce moment quelques irrégularités se manifestent dans la force des contractions auriculaires.

2^e injection. Presque aussitôt après la 2^e injection, les phénomènes toxiques deviennent très importants sur les auricules. Celles-ci ne battent plus que d'une façon désordonnée : on note quelques rares contractions et de nombreuses autres qui avortent. Le ralentissement du rythme est très grand. A ce moment le chien fait des efforts pour respirer.

3^e injection. Mêmes phénomènes que précédemment mais plus accentués.

4^e injection. Après la 4^e injection, on note une reprise extrêmement fugace et très irrégulière des contractions auriculaires qui s'arrêtent en systole.

VENTRICULE.

1^{re} injection. On retrouve, immédiatement après l'injection, une phase très courte de trouble des contractions ventriculaires qui coïncident avec celles observées dans le rythme auriculaire. Par la suite, le rythme devient très régulier et on assiste à une augmentation nette de l'amplitude des mouvements du ventricule qui passe de 1 cm. 5 à 2 cm. 3. Le phénomène persiste pendant près d'une heure mais, à ce moment, on se trouve en présence d'une action chronotrope négative entrecoupée de pauses diastoliques, et si on compare avec les contractions auriculaires, la dissociation auriculo-ventriculaire est apparente.

2^e injection. Après la 2^e injection, les mêmes phénomènes que précédemment se poursuivent en s'accroissant. La bradycardie est extrême. Les pauses diastoliques très longues.

3^e injection. Après la 3^e injection, le ventricule ne bat plus que très lentement, mais encore avec beaucoup de force.

4^e injection. Les contractions ventriculaires deviennent faibles. Brusquement on note une accélération en rapport avec la reprise d'activité des auricules. Mais le phénomène est de courte durée et bientôt le cœur s'arrête en diastole.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. Quelques oscillations de pression sont observées dans la phase de trouble cardiaque qui a suivi immédiatement l'injection, troubles que nous avons signalés précédemment. Puis on observe une hausse de la pression carotidienne qui s'élève de 10 cm. à 13 cm. Par la suite, la pression revient lentement à la normale. Au moment de la dissociation auriculo-ventriculaire le pouls carotidien se ralentit, tandis que l'amplitude de ses oscillations augmente.

Ces phénomènes s'accroissent encore au cours des injections ultérieures. Les battements sont lents, irréguliers ; les oscillations sont très grandes.

La reprise de l'activité cardiaque dans la phase prémortelle a naturellement ses répercussions sur la pression carotidienne qui s'élève et dont le pouls s'accroît, mais bientôt on observe la chute verticale accoutumée. Il est à noter d'ailleurs que celle-ci précède de quelques secondes l'arrêt complet du cœur.

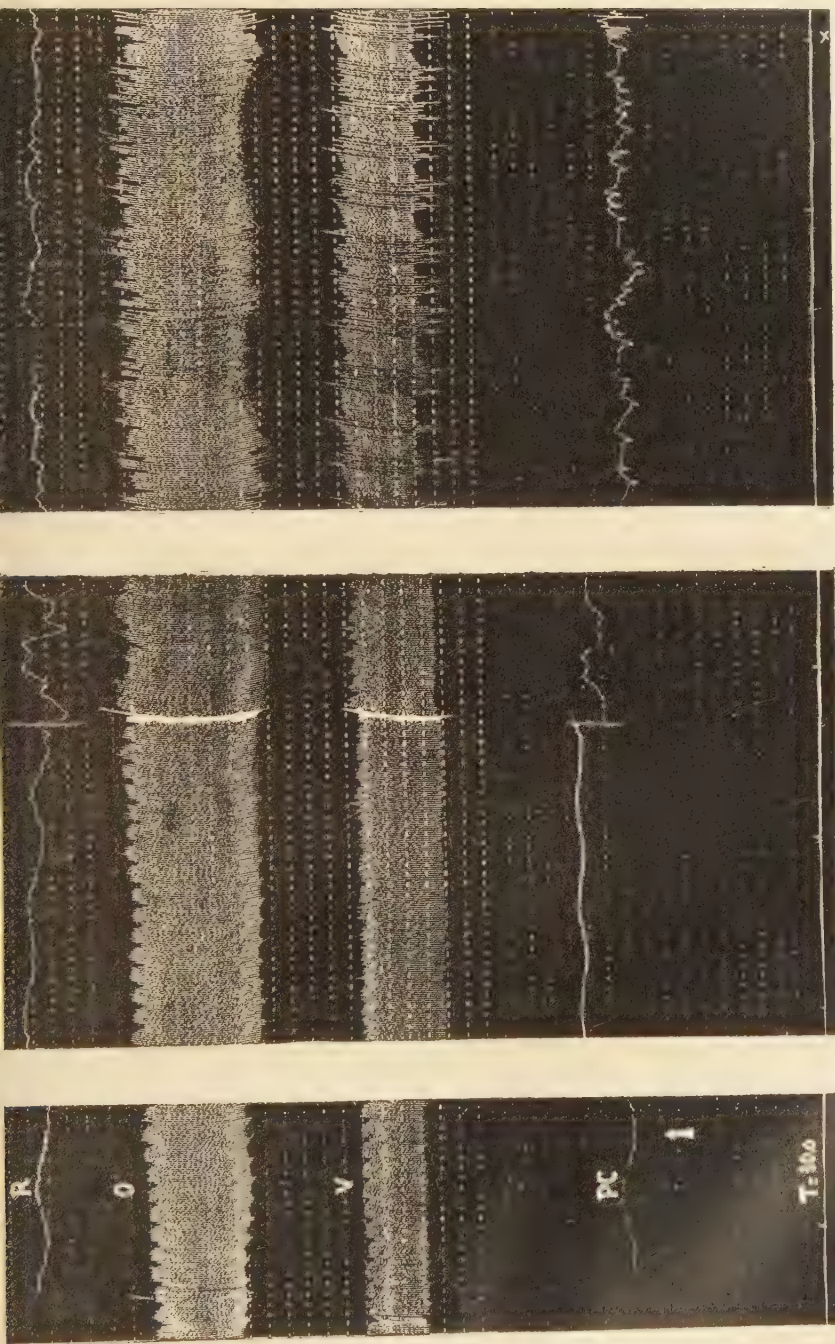


Planche I. — Extrait d'écorces non stabilisées (ALCOOL 70⁰) ACTION DE 0 g. 01 p. kg. (tracé réduit de 1,2)

De haut en bas : 1^{re} inscription : volume du rein
 2^e — : mouvements de l'oreillette
 3^e — : mouvements du ventricule
 4^e — : pression carotidienne
 5^e — : zéro manométrique et temps en 30''

De gauche à droite :
 1^{er} enregistrement : avant l'injection
 2^e — : 15 minutes après l'injection
 3^e — : 60 minutes après l'injection

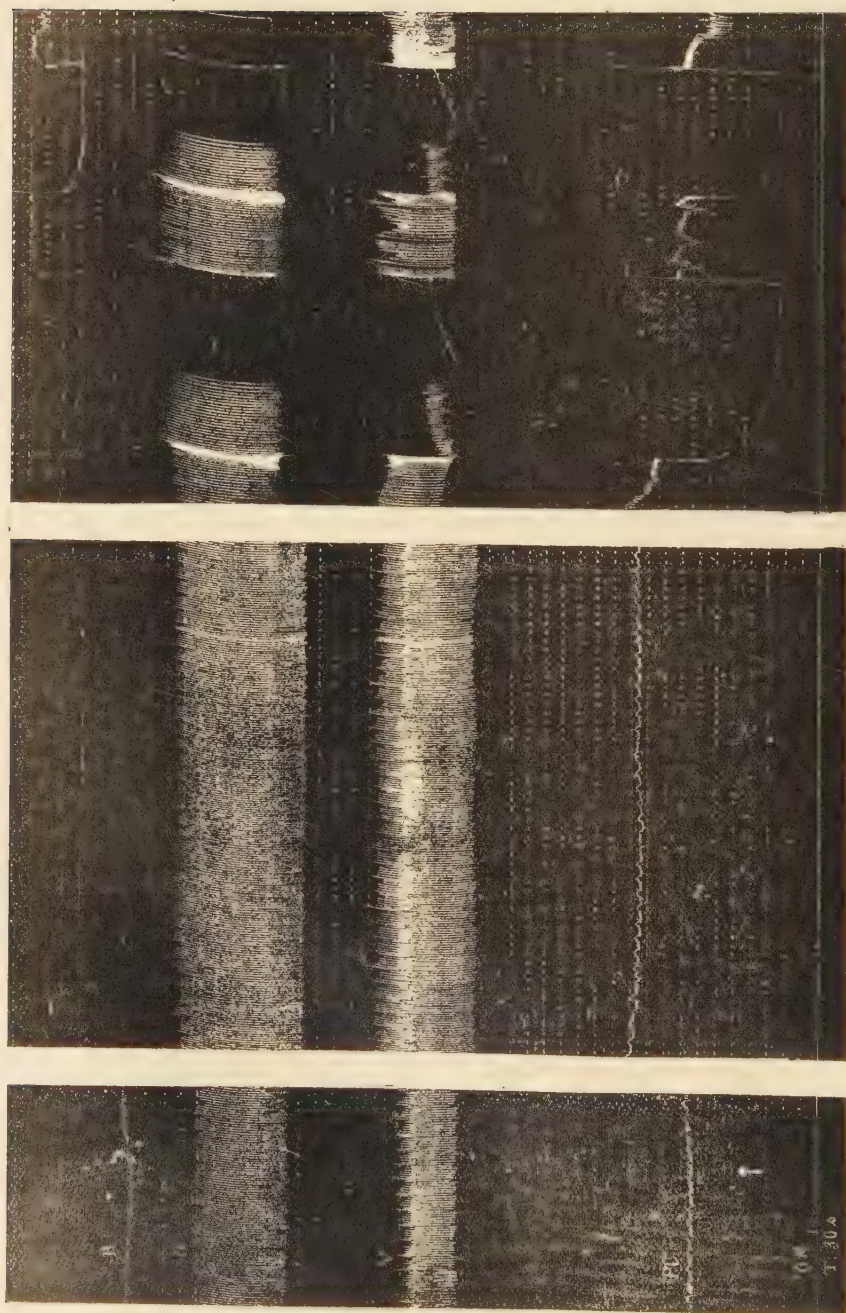


Planche II. — **Extrait d'écorces stabilisées (AQUEUX)** (ACTION DE 0 g. 01 p. kg. (vacé réduit de 1/2))
De gauche à droite :
 1^{er} enregistrement : avant l'injection
 2^e — — — — — : 15 minutes après l'injection
 3^e — — — — — : 45 minutes après l'injection
 4^e — — — — — : 1 heure après l'injection

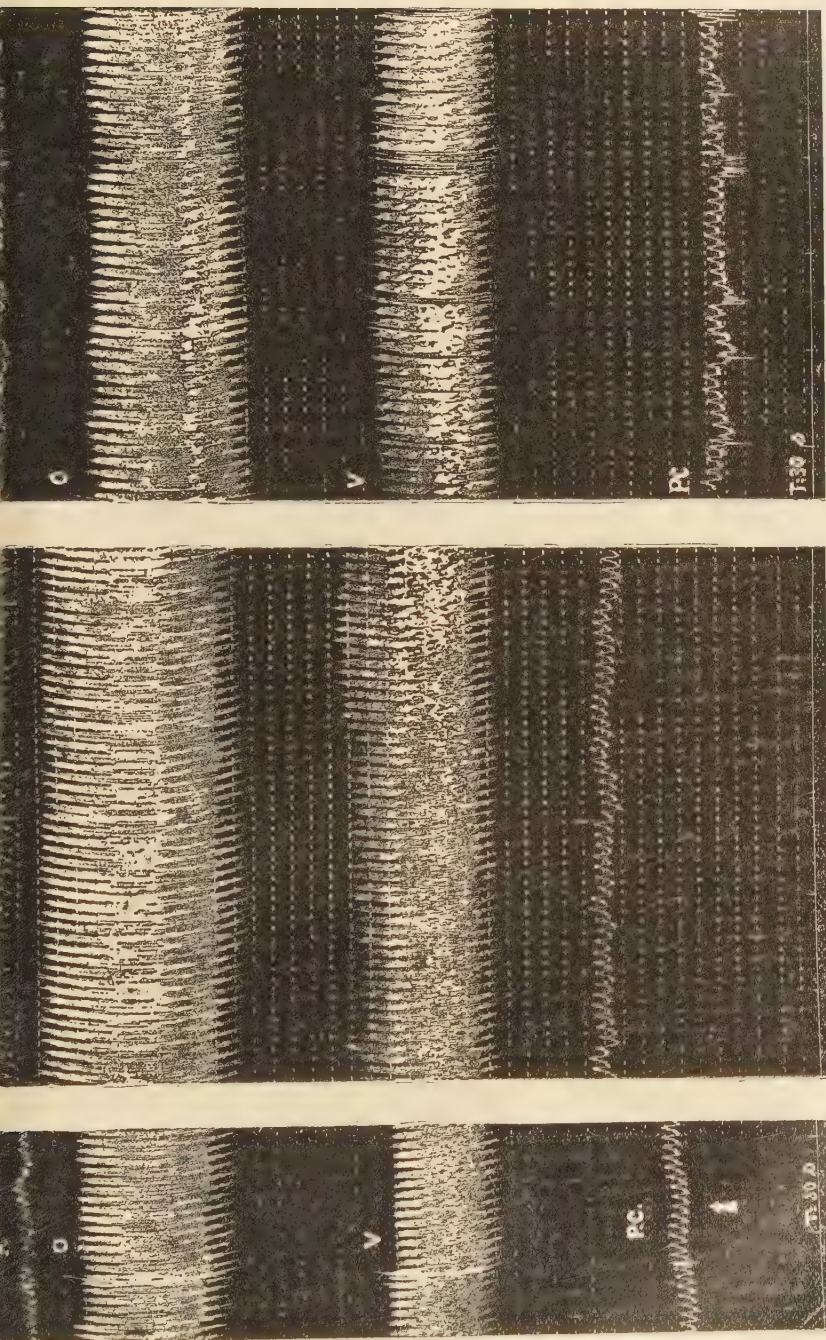


Planche III. — **Extrait d'écorces stabilisées (ALCOOL 70°)** ACTION DE 0 g. 01 p. kg. (*tracé réduit de 1/2*)
De haut en bas : 1^{re} inscription : volume du rein
 2^e — : mouvements de l'oreillette
 3^e — : mouvements du ventricule
 4^e — : pression carotidienne
 5^e — : zéro manométrique et temps en 30''

De gauche à droite :
 1^{er} enregistrement : avant l'injection
 2^e — : 15 minutes après l'injection
 3^e — : 60 minutes après l'injection

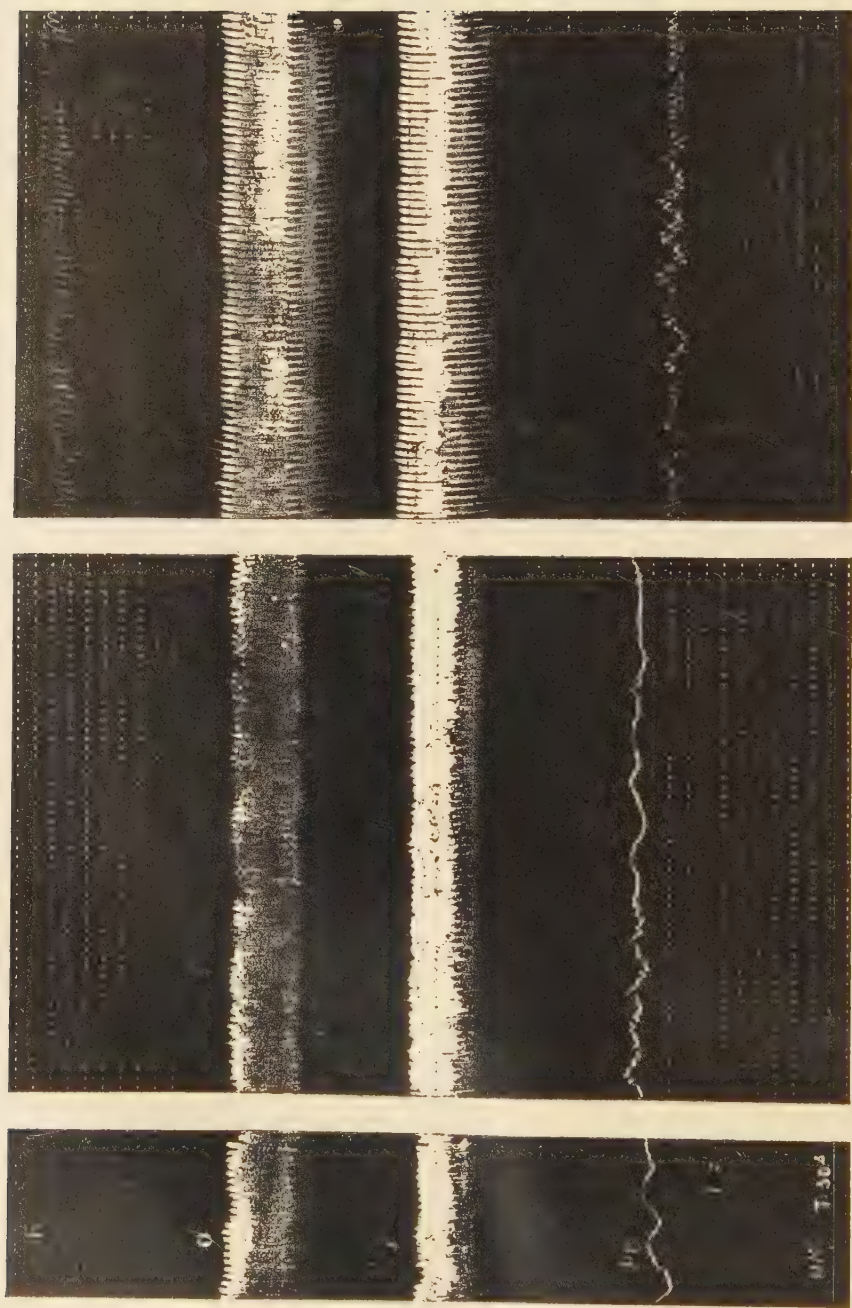


Planche IV. — **Extrait d'écorces stabilisées** (ALCOOL, 80°) ACTION DE 0 g. 01 p. kg. (tracé réduit de 1/2)

De haut en bas : 1^{re} inscription ; volume du rein

2^e — — — ; mouvements de l'oreillette

De gauche à droite :

1^{er} enregistrement : avant l'injection

REIN.

Dans son ensemble, si on excepte les accidents primitifs concomitants aux troubles qui ont suivi immédiatement l'injection, le volume du rein ne présente que de faibles variations en rapport d'ailleurs avec celles décrites à propos de la pression carotidienne.

En résumé : L'action de cet extrait fluide se manifeste à la fois sur les oreillettes et sur les ventricules. Il est à noter que, dans le cas présent, les phénomènes toxiques se traduisent surtout par de la dissociation auriculo-ventriculaire qui commence à se manifester une heure environ après la 1^{re} injection et qui ira s'accroissant au cours des injections ultérieures.

EXTRAIT D'ÉCORCES NON STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER : ALCOOL, 80°.

Chien mâle de 8 kg. 500, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. Dès le début de l'injection, l'amplitude des mouvements de l'oreillette augmente. Cette augmentation est progressive, mais rapide, puisque sept minutes environ après l'injection, l'amplitude, qui était primitivement de 2 cm. 3, est passée à 3 cm. 6. Les contractions auriculaires sont régulières et le demeurent jusqu'à la 2^e injection.

Quant à l'amplitude, elle se maintient à 3 cm. 6 pendant un quart d'heure environ, puis diminue ensuite progressivement mais lentement jusqu'à la 2^e injection. A ce moment l'amplitude est encore de 3 cm. 2.

2^e injection. La 2^e injection ne fait guère qu'accentuer la diminution signalée précédemment. On note cependant une ou deux défaillances cardiaques.

3^e injection. Après la 3^e injection, on note dix minutes environ après celle-ci, un ralentissement cardiaque important avec des poses diastoliques, puis arrêt brutal des contractions.

VENTRICULE.

1^{re} injection. Aucune action ventriculaire favorable n'est enregistrée après la 1^{re} injection. Bien mieux, on note une diminution de l'amplitude des contractions ventriculaires et bientôt (trente

minutes après l'injection) un ralentissement cardiaque accompagné de défaillances passagères. Le phénomène se poursuit par la suite jusqu'à la 2^e injection.

2^e *injection*. Celle-ci ne régularise nullement le rythme ventriculaire qui est de plus en plus irrégulier.

3^e *injection*. Les phénomènes précédents s'accroissent et le ventricule s'arrêtera bientôt de battre avant même l'arrêt des contractions auriculaires. Au moment de la mort, le cœur est en diastole.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} *injection*. Dans les dix premières minutes qui suivent cette injection, on note une élévation très nette de la pression carotidienne. Celle-ci, qui était de 7 cm., arrive à 10 cm. 5. Par la suite, elle diminue lentement tout en restant supérieure à sa valeur initiale, jusque vers la quarantième minute après l'injection. A ce moment, elle prend une allure sinusoïdale et on observe sur son tracé le contre-coup des défaillances ventriculaires.

2^e *injection*. Les phénomènes précédents s'accroissent. Le pouls carotidien devient irrégulier et diminue d'amplitude.

3^e *injection*. Les phénomènes toxiques sont importants dans les minutes qui précèdent la mort, la pression carotidienne s'élève au moment de la fibrillation cardiaque et retombe brusquement.

REIN.

Le rein présente peu de variations de volume jusqu'à la quarantième minute. A ce moment et jusqu'à la fin, le pouls rénal aura la même allure que le pouls carotidien.

En résumé : Si l'action de cet extrait se révèle *favorable sur le rythme auriculaire*, par contre il exerce des *effets toxiques dès le début sur le ventricule*, ce qui a une répercussion sur la pression carotidienne.

C'est la première fois que nous observons une action *inotrope négative*. Cette anomalie est peut-être due au chien. Il ne nous a pas été possible de refaire cette expérience par manque d'animaux.

b) Extraits fluides d'écorces stabilisées.

EXTRAIT D'ÉCORCES STABILISÉES DE *NERIUM OLEANDER* :
AQUEUX.

Chien mâle de 6 kilogs, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. Presque immédiatement après l'injection, l'amplitude des contractions de l'oreillette augmente. Cette augmentation est importante puisque l'amplitude des contractions, qui est de 2 cm. 7 avant l'injection, atteint déjà 3 cm. 8 quinze minutes après et 4 cm. 5 au bout de quarante minutes; mais les phénomènes toxiques apparaissent très tôt, quarante-cinq minutes environ, après la 1^{re} injection de 0 g. 010 p. kg. A ce moment, on observe une pose diastolique importante puisqu'elle dure près d'une minute, entrecoupée simplement d'une faible et d'une forte contraction. Par la suite, les contractions de l'oreillette reprennent d'une façon passagère et on observe ainsi une succession d'arrêts et de reprises des contractions auriculaires. Toutefois les poses se font de plus en plus longues et les phases de contraction de plus en plus courtes.

2^e injection. A partir de ce moment, l'oreillette est pratiquement arrêtée et jusqu'à la fin de l'expérience, c'est-à-dire après la 3^e injection, on observera à peine une dizaine de contractions auriculaires. (Planche II).

Il est à noter que les auricules restent excitables.

VENTRICULE.

1^{re} injection. Là encore, l'action du *Nerium* se fait sentir presque immédiatement sur l'amplitude des contractions ventriculaires (quatre minutes après l'injection). L'augmentation est importante, l'amplitude, qui était de 1 cm. 5 avant l'injection, a doublé dix minutes après. Mais, là encore, cette augmentation est de très courte durée puisque, dès la vingtième minute, elle diminue à nouveau tout en restant supérieure à 1,5 et que, trente-cinq minutes après l'injection, on observe les premiers accidents toxiques qui se traduisent par des défaillances passagères, un ralentissement ventriculaire important entrecoupé par instant de phases de tachycardie. A ce moment, existe déjà une dissociation entre les contractions de l'oreillette et celles du ventricule. A la quarante-cinquième minute, le ventricule s'arrête presque complètement,

puis reprend passagèrement son activité et l'on observe, comme pour l'oreillette, des phases successives d'arrêt et de contraction. Toutefois, il est à noter qu'il n'y a nullement concordance entre les phases de contraction du ventricule et celles de l'oreillette. La dissociation est complète. Il est même intéressant de noter qu'une heure environ après la première injection, alors que l'oreillette est presque complètement arrêtée, les périodes de contraction ventriculaire sont plus longues et le rythme plus régulier.

2^e injection. Après la deuxième injection les phénomènes toxiques sur le ventricule s'intensifient. Celui-ci ne bat plus que d'une façon intermittente, avec des phases de repos très prolongées. Il s'arrête définitivement en diastole aussitôt après la troisième injection.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. Là encore, l'activité sur la pression carotidienne se fait sentir presque uniquement après l'injection ; cette activité se traduit par une hausse progressive de la pression carotidienne qui, de 7 cm. 4 avant l'injection, atteint 11 cm. 6 dix secondes après. Elle se maintiendra à ce niveau pendant un quart d'heure environ, puis descendra ensuite progressivement pour n'être plus que de 4 cm. 4 au moment où les premiers accidents ventriculaires sont observés. Ceux-ci ont évidemment leurs répercussions sur le poulx carotidien qui est lent et qui présente de grandes oscillations. Durant les périodes d'arrêt du ventricule la pression carotidienne tombe au voisinage du zéro, puis se relève brusquement lorsque le ventricule reprend ses contractions. Le phénomène se poursuivra ensuite jusqu'à la deuxième injection. Les troubles observés pour la pression carotidienne suivent fidèlement ceux déjà décrits à propos du ventricule.

2^e injection. Après la deuxième injection, la pression devient bientôt extrêmement irrégulière, située normalement au voisinage de zéro, elle ne s'élève qu'au moment des rares contractions auriculaires. Elle s'arrêtera définitivement peu de temps après la troisième injection.

REIN.

Les pulsations rénales, qui étaient bien visibles avant l'injection, deviennent misérables dès que l'action de l'extrait se fait sentir. Il est à noter, d'autre part, qu'au moment où la pression carotidienne s'élève, le rein subit une nette diminution de volume. Par

la suite il reprendra son volume primitif et se maintiendra ; bien entendu la pression rénale subit, elle aussi, tout comme la pression carotidienne, le contre-coup des défaillances cardiaques. Toutefois les oscillations ne sont pas absolument en rapport avec celles de la pression carotidienne, parfois même elles sont inverses.

En résumé : Si l'extrait aqueux d'écorces stabilisées du *Nerium Oleander* a une action immédiate très nette et favorable sur la pression et les contractions de l'oreillette et du ventricule, cette action est fugace et les phénomènes toxiques apparaissent très tôt, dès la première injection de 0 g. 010 p. kg.

Pour compléter cette expérimentation de l'extrait aqueux stabilisé, nous avons injecté à un autre chien des doses dix fois plus faibles ; cette expérience nous a montré que, si à la dose de 0 g. 001 et de 0 g. 002 p. kg. on enregistre un effet cardiotonique intéressant, dès la dose de 0 g. 003 p. kg. les phénomènes toxiques apparaissent. La marge de sécurité est donc faible.

EXTRAIT D'ÉCORCES STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER :
ALCOOL 30°.

Chien mâle de 6 kilogs, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. L'injection d'extrait fluide d'écorces stabilisées, alcool 30°, se traduit presque immédiatement (une minute et demie après l'injection) par une légère augmentation de l'amplitude des mouvements de l'oreillette, passant de 2 cm. 2 à 2 cm. 7. Ce phénomène persiste environ dix minutes, puis l'amplitude des mouvements diminue. Par la suite la courbe prend une allure sinusoïdale de plus en plus accentuée.

Une heure environ après l'injection, des phénomènes toxiques très nets sont observés sur l'oreillette dont les mouvements sont petits et extrêmement ralentis. Le phénomène va en s'accroissant au cours de la 2^e et de la 3^e injection. Cependant, un peu avant la 3^e injection, les mouvements de l'oreillette, s'ils sont toujours très faibles, sont beaucoup plus rapides.

VENTRICULE.

1^{re} injection. L'action ventriculaire de l'extrait fluide est plus lente à s'établir. L'augmentation de l'amplitude constatée est

d'ailleurs de très faible importance pendant les quarante-cinq premières minutes. A ce moment, l'amplitude augmente de 2 cm. 5 à 3 cm. 3, mais le ventricule devient arythmique.

Ce ralentissement cardiaque va d'ailleurs en s'accroissant et, soixante-cinq minutes après l'injection, on note une très nette diminution de l'amplitude des mouvements du ventricule.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. La hauteur initiale est 9 cm. Elle augmente très légèrement jusqu'à 10 cm. trois minutes après l'injection. Elle diminue ensuite à 6 cm. 2, elle prend une allure sinusoïdale et l'on note des hausses passagères qui correspondent à des faiblesses du ventricule. Soixante minutes après l'injection on note une augmentation très nette de la pression.

2^e et 3^e injections. La 2^e injection provoque une légère hausse. Le chien meurt dès la 3^e injection.

En résumé : Les effets cardiotoniques de l'extrait d'écorces stabilisées de *Nerium Oleander*, alcool 30°, ne sont pas très importants ; quant aux phénomènes de toxicité, ils apparaissent relativement tôt, quarante-cinq minutes environ après la 1^{re} injection.

EXTRAIT D'ÉCORCES STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER :

ALCOOL A 60°.

Chien mâle de 9 kilogs, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

Il est à noter que le chien sur lequel nous avons expérimenté cet extrait présentait une légère hypertension, puisque sa pression carotidienne au départ est de 19 cm. de mercure. Cette pression carotidienne subissait, d'autre part, de grandes oscillations.

OREILLETTE.

1^{re} injection. L'action de l'extrait ne se manifeste au début par aucune augmentation de l'amplitude des contractions ; bien mieux, dans les quelques minutes qui suivent l'injection on note une légère diminution de cette amplitude et une phase passagère de bradycardie. Puis l'oreillette reprend son rythme normal, mais bientôt on note à nouveau des irrégularités et même, pendant quelques secondes, une défaillance passagère de l'oreillette qui a sa répercussion sur le ventricule dont l'amplitude des contractions décroît ;

à ce moment la pression carotidienne s'élève passagèrement, tandis que l'on observe une vaso-constriction rénale, puis l'oreillette voit son rythme se régulariser tandis que l'amplitude des contractions augmente nettement pour atteindre 4 cm. 3, une heure environ après l'injection, alors qu'elle était de 2 cm. 5 au début. Par la suite l'oreillette se contractera d'une façon très régulière jusqu'à la 2^e injection, cependant à ce moment l'amplitude de ses contractions a légèrement diminué.

2^e injection. Aussitôt après la 2^e injection les phénomènes toxiques apparaissent sur l'oreillette. On note une diminution nette de l'amplitude des contractions accompagnée de fréquentes défaillances.

3^e injection. Le phénomène se poursuit en s'accroissant jusqu'à la mort de l'animal, qui se produit trois minutes après l'injection, précédée de la phase habituelle de régulation prémortelle.

En somme, l'oreillette, après une phase passagère caractérisée par l'apparition de légers accidents toxiques, a vu son amplitude augmenter normalement jusqu'à la 2^e injection. Ce n'est qu'à ce moment, semble-t-il, que l'intoxication par l'extrait a réellement commencé.

VENTRICULE.

Au départ les contractions du ventricule présentent une périodicité très nette; une contraction forte, puis cinq décroissantes,* une contraction faible suivie immédiatement d'une contraction forte.

1^{re} injection. Les phénomènes observés sur le ventricule sont assez comparables à ceux que nous venons d'observer sur l'oreillette, avec cette différence cependant que l'augmentation de l'amplitude des systoles ventriculaires se fait dès le début et que la phase de bradycardie passagère, que nous avons notée sur l'oreillette, est beaucoup moins nette ici. Puis l'amplitude des contractions ventriculaires augmente nettement, toutefois le ventricule présente à ce moment-là, la même périodicité dans ses contractions qu'au début, mais elle est nettement accentuée; puis le rythme se régularise.

PRESSION CAROTIDIENNE.

La pression carotidienne subit les contre-coups des défaillances ventriculaires et devient très irrégulière en même temps que le cœur.

REIN.

Les variations du rein sont ici beaucoup plus marquées qu'à l'ordinaire. En particulier, on note des variations importantes en rapport avec les défaillances cardiaques.

En résumé : Si l'on fait abstraction de cette phase passagère du début où l'on a noté quelques accidents toxiques, la *phase utile se poursuit jusqu'à la 2^e injection*. Ce n'est qu'après celle-ci que les phénomènes vraiment toxiques apparaissent.

EXTRAIT D'ÉCORCES STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER :
ALCOOL, 70°.

Chien femelle de 10 kilogs, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. L'injection se traduit immédiatement par l'augmentation de l'amplitude de l'oreillette qui, de 3 cm. 5 avant l'injection passe à 5 cm. 2 en cinq minutes. Cette action persiste pendant, une heure, puis l'amplitude devient moins grande mais reste supérieure à 3 cm. 5 jusqu'à la 2^e injection ; toutefois l'oreillette présente très tôt quelques irrégularités de rythme. (Planche III).

2^e injection. Les phénomènes précédents s'accroissent. L'amplitude des mouvements diminue encore par moment jusqu'à atteindre 3 cm. 5 et les irrégularités sont plus fréquentes ; elles coïncident avec des efforts violents de l'animal pour respirer. On a l'impression que l'animal n'a plus une oxygénation suffisante.

3^e injection. On note toujours les mêmes phénomènes.

Les irrégularités sont plus fréquentes. L'amplitude des mouvements se maintient à 4 cm. 5 environ, puis, au bout de trois minutes environ, l'oreillette s'arrête à peu près complètement.

VENTRICULE.

1^{re} injection. Ici, les effets cardiotoniques sont plus lents à s'établir et, au début tout au moins, ils sont plus faibles. Ils sont réels cependant, puisque quinze minutes environ après l'injection, l'amplitude, qui était de 2 cm. 6 primitivement, atteint 4 cm. 2.

Il est à noter également que les phénomènes toxiques apparaissent plus rapidement que pour l'oreillette. Ils se manifestent en particulier par des phases passagères de bradycardie accom-

pagnées de défaillances cardiaques, mais dans l'intervalle le cœur reprend un rythme normal.

L'amplitude diminue progressivement mais reste supérieure à celle du début de l'expérience.

2^e injection. La 2^e injection est suivie presque immédiatement d'une diminution encore plus accentuée de l'amplitude des mouvements, qui reste tout de même supérieure ou égale à 2 cm. 6.

3^e injection. Les phénomènes précédents s'accroissent. Au moment de l'arrêt des contractions auriculaires, le ventricule présente une phase de régulation passagère avec amplitude de 2 cm. environ, puis les phénomènes toxiques réapparaissent et, presque immédiatement, le ventricule s'arrête en diastole.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. L'action se manifeste aussitôt par une hausse de la pression ; celle-ci passe de 7 cm. 6 à 11 cm. 2 en cinq minutes, et se maintient à ce niveau environ quatorze minutes après l'injection, puis elle diminue pour reprendre lentement son niveau initial ; à ce moment, les phénomènes de toxicité ont leur répercussion sur la pression. Les défaillances cardiaques sont de plus en plus fréquentes et en même temps la pression continue à diminuer pour tomber à 5 cm., soixante-dix minutes après l'injection.

2^e injection. Les mêmes phénomènes continuent, mais alors que l'amplitude des mouvements du cœur diminue, la pression, elle, augmente, puis elle se stabilise ; toutefois les oscillations sont plus accentuées et deviennent finalement très irrégulières. Elles subissent les contre-coups de l'arythmie cardiaque.

3^e injection. Mêmes phénomènes jusqu'au moment de la phase de régulation prémortelle. La pression tombe brusquement au zéro au moment de la mort de l'animal.

REIN.

Le volume du rein ne varie pas pendant toute la durée de l'expérience, mais les pulsations rénales suivent les mouvements de la pression carotidienne.

En résumé : L'action de cet extrait *intéresse le cœur tout entier* (auricule et ventricule) ; l'augmentation d'amplitude des mouvements auriculaires et ventriculaires et la hausse de la pression se

maintiennent jusqu'après la 3^e injection. Les phénomènes toxiques (irrégularités passagères) apparaissent toutefois dès la première injection ; ils sont plus précoces sur le ventricule que sur l'oreillette. Cependant, lors de la 3^e injection, ce sont les mouvements auriculaires qui cessent les premiers.

EXTRAIT D'ÉCORCES STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER :
ALCOOL 80°.

Chien de 5 kilogs, chloralosé à 0 g. 20 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. Les contractions auriculaires sont très peu touchées par la première injection. On note toutefois une très légère augmentation de l'amplitude. Celle-ci se poursuivra pendant toute la durée de l'expérience et même après la 2^e et la 3^e injections. A ce moment, en effet, l'amplitude, qui était au début de l'expérience de 2 cm. 6, atteint 3 cm. 8. (Planche IV).

D'autre part, dès le début de l'expérience, le rythme auriculaire présentait cette particularité d'avoir une contraction plus forte toutes les cinq ou six contractions, le phénomène s'accroît par la suite et devient particulièrement net déjà une heure après la première injection, mais surtout après les 2^e et 3^e injections.

Au moment de la mort de l'animal, qui se produit neuf minutes après la troisième injection, les oreillettes présentent des mouvements très irréguliers, puis s'arrêtent brutalement. Cet arrêt se produit en diastole. Toutefois le cœur est encore excitable sous l'influence de chocs mécaniques.

VENTRICULE.

1^{re} injection. L'action sur le ventricule est plus nette que sur l'oreillette, elle se produit immédiatement après la première injection. On constate, là encore, une augmentation progressive de l'amplitude des contractions ventriculaires qui passe de 1 cm. 9 à 3 cm. 5 et ceci jusqu'après la deuxième injection. Là encore, on observe au bout d'un certain temps, d'une façon accusée, une contraction plus forte toutes les cinq ou six contractions. Le ventricule s'arrête en même temps que l'oreillette, neuf minutes après la troisième injection, soit pour une dose de 0 g. 030 p. kg. d'extrait fluide.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. Dans les minutes qui suivent la première injection, la pression carotidienne s'élève d'une façon sensible. Elle était de 10 cm. 4 avant la première injection, elle atteint 12 cm. 3, quelques minutes après. Par la suite, elle redescendra lentement ; toutefois ce n'est qu'au bout de soixante minutes qu'elle redeviendra égale à ce qu'elle était au début de l'expérience.

2^e injection. La deuxième injection se traduit à nouveau par une légère hausse passagère de la pression carotidienne. Celle-ci chutera brutalement au moment de l'arrêt cardiaque, après la 3^e injection.

Enfin, il est à noter que le tracé de la pression carotidienne présente certaines variations en rapport avec les fortes contractions des oreillettes et des ventricules, signalées plus haut. Chacune de ces fortes contractions se traduit par une élévation brutale de la pression carotidienne.

REIN.

Le poulx rénal ne présente que peu de variations au début de l'expérience. Ce n'est qu'au moment où s'installe le rythme spécial des oreillettes et des ventricules, qu'on le voit prendre également une allure spéciale. A chaque contraction cardiaque plus forte, il répond par une variation très nette. Ce phénomène atteint son maximum au cours de la deuxième injection. Il cessera bien entendu au moment de l'arrêt cardiaque.

En résumé : L'action de cet extrait a été *surtout ventriculaire*. D'autre part, *la phase utile a été de longue durée* et on ne note des phénomènes toxiques véritablement nets qu'après la troisième injection, mais la mort suit immédiatement leur apparition.

* *

En résumé, au cours de nos expériences nous avons constaté que pour les extraits préparés avec les *écorces non stabilisées*, la toxicité est variable puisque la dose mortelle qui est de 30 mg. p. kg. pour les extraits préparés avec de l'eau et l'alcool à 80° comme solvants est de 40 mg. p. kg. pour les extraits à 30° et 70°, et de 50 mg. p. kg. pour l'extrait à 60° : par contre, pour les *extraits d'écorces stabilisées*, la dose mortelle est toujours de 30 mg. p. kg. quelle que soit la nature du solvant.

Il n'y a pas lieu de s'étonner outre mesure de ces résultats

si l'on veut songer que les principes actifs étant fixés par la stabilisation, il est normal que les extraits d'écorces stabilisées soient plus uniformément toxiques et actifs que les extraits d'écorces séchées sans stabilisation préalable, écorces dans lesquelles les principes actifs sont soumis à des transformations plus ou moins importantes par le jeu des diastases au cours de la dessiccation et de la conservation.

Dans toutes les expériences la *phase de latence* est très courte ou inexistante.

La phase utile est marquée par une *action inotrope positive* sur les contractions auriculaires et ventriculaires et par une *augmentation de la pression carotidienne*.

Au cours de la phase toxique on observe des pauses diastoliques, de la bradycardie ou parfois de la tachycardie arythmique et une chute brusque de la pression sanguine au moment de la mort.

En tenant compte à la fois de l'augmentation de la pression carotidienne, de l'augmentation de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires et de la toxicité, nous observons que les meilleurs résultats d'ensemble sont fournis par les *extraits préparés avec l'alcool à 70⁰*, comme solvant. Ceci est exact aussi bien pour les extraits d'écorces non stabilisées que pour les extraits d'écorces stabilisées ; cependant l'extrait d'écorces stabilisées, alcool 70⁰, paraît plus intéressant que l'extrait d'écorces non stabilisées préparé avec le même solvant. De plus, il est à noter pour les écorces stabilisées, que *l'alcool à 80⁰ donne également d'excellents résultats* ; en effet, si l'extrait ainsi obtenu est un peu moins actif, il est nettement moins toxique.

Nous devons noter que pour tous nos extraits, *la phase utile n'a pas été accompagnée par un ralentissement du rythme cardiaque* comme c'est le cas pour la Digitale ; cependant il n'est pas dit que cette phase de bradycardie ne s'observe pas sur un cœur malade ; on sait, en effet, que l'action de la Digitale n'est pas la même sur le cœur normal et sur le cœur pathologique.

Extraits fluides de feuilles.

a) Extraits fluides de feuilles non stabilisées.

EXTRAIT DE FEUILLES NON STABILISÉES DE NERIU M OLEANDER : AQUEUX.

Chien mâle de 11 kg. 500, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} *injection*. Une minute après l'injection on note une légère arythmie et des mouvements plus lents. Puis le rythme normal reprend et l'amplitude augmente, passe de 2 cm. à 3 cm., dix minutes après l'injection. Soixante minutes après elle diminue légèrement pendant que le rythme de l'oreillette se modifie.

2^e *injection*. Elle régularise le rythme de l'oreillette et augmente l'amplitude, qui atteint 3 cm. 5 en l'accélérant.

3^e *injection*. N'apporte aucune modification.

4^e *injection*. Treize minutes après la 4^e injection, l'amplitude diminue et l'oreillette paraît reprendre son rythme initial.

6^e *injection*. Elle provoque une diminution.

7^e *injection*. L'oreillette se contracte à nouveau légèrement, avec un rythme lent et irrégulier.

VENTRICULE.

1^{re} *injection*. L'amplitude initiale est de 2 cm. 7 ; une minute après l'injection on note les mêmes phénomènes que pour l'oreillette, ensuite l'amplitude redevient normale ; sept minutes après l'injection le rythme change en même temps que les battements s'amplifient, passant, quarante minutes après l'injection, à 5 cm. 5 en moyenne.

Il y a un rythme périodique qui s'accroît jusqu'à la 2^e injection.

2^e *injection*. Une minute après cette injection les battements se régularisent. Les autres injections n'apportent pas de modifications notables.

La 5^e *injection* paraît régulariser le rythme.

PRESSI O N CAROTIDIENNE.

1^{re} *injection*. Primitivement de 11 cm. 5, la pression marque une

baisse passagère correspondant aux irrégularités auriculo-ventriculaires. Elle redevient normale. Les oscillations de la pression suivent les variations d'amplitude du ventricule.

2^e injection. Elle régularise la pression mais on note une baisse légère.

Elle se maintient pendant les *3^e et 4^e injections.*

Elle baisse progressivement à la *5^e et à la 6^e injection.*

A la *6^e*, elle est de 6 cm.

REIN.

Une minute après la *1^{re} injection* il y a une diminution du volume du rein. Le pouls rénal est en relation avec la respiration et les mouvements ventriculaires.

A la *2^e injection* les oscillations cessent et le volume du rein reste constant jusqu'à la fin.

En résumé : Cet extrait a une action notable sur l'oreillette et le ventricule, mais les phénomènes toxiques n'ayant pu être obtenus ainsi que la mort, nous considérons la courbe comme aberrante.

EXTRAIT DE FEUILLES NON STABILISÉES DE *NERIUM OLEANDER* :
ALCOOL, 30°.

Chien femelle de 12 kilogs, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. Aucun effet favorable n'est noté sur l'oreillette. Par contre, les phénomènes toxiques apparaissent très tôt, puisque deux minutes environ après l'injection, on observe une diminution de l'amplitude des contractions, un ralentissement du rythme suivi d'un arrêt passager presque complet. Puis les contractions reprennent lentement pour redevenir normales dix minutes environ après l'injection. L'amplitude augmente ensuite légèrement et le rythme se poursuit normalement. (Planche V).

Cinquante minutes environ après la première injection, l'oreillette commence à présenter une diminution très faible et passagère de l'amplitude de ses mouvements. Ce phénomène se reproduit ensuite périodiquement et ira en s'accroissant jusqu'à la deuxième injection.

2^e injection. Celle-ci est suivie presque immédiatement d'une diminution de l'amplitude et d'un arrêt presque complet des

contractions auriculaires. Celles-ci ne reprendront pas jusqu'à la mort de l'animal, survenue après la troisième injection.

VENTRICULE.

1^{re} injection. Là encore, aucun phénomène cardiotonique intéressant ne peut être noté au début. Par contre, on observe très rapidement des phénomènes toxiques qui se traduisent par une diminution de l'amplitude des mouvements, des fréquentes extrasystoles et un ralentissement cardiaque.

Dix minutes environ après l'injection, le ventricule reprend un rythme normal.

Cinquante minutes après l'injection, on observe une diminution passagère très nette des mouvements ventriculaires, cette diminution correspondant à celle qui a été signalée à propos de l'oreillette.

Là encore, par la suite, le phénomène se reproduira périodiquement, ira en s'accroissant et on observera à nouveau des défaillances et un ralentissement des contractions.

2^e injection. La deuxième injection se traduit périodiquement pendant quelques secondes par une régularisation du rythme, mais bientôt des phénomènes toxiques réapparaissent, les mouvements ventriculaires sont petits et coupés de défaillances passagères et, quinze minutes environ après cette deuxième injection, le rythme devient discordant.

3^e injection. Les phénomènes précédents s'accroissent et bientôt le cœur s'arrête en diastole. Le cœur est tellement distendu qu'il fait saillie, complètement soulevé sur le berceau péricardique.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. Immédiatement après l'injection, la pression, qui était initialement de 9 cm., s'élève progressivement jusqu'à 11 cm., mais bientôt, deux minutes et demie après l'injection, elle subit une chute brutale, pour s'élever ensuite par un phénomène de compensation jusqu'à 17 cm. Mais à ce moment elle présente de profondes oscillations en rapport avec l'arythmie ventriculaire.

Ensuite, peu à peu, elle redescend et se régularise pour atteindre 12 cm. quand le cœur a repris son rythme normal. Par la suite, elle descendra légèrement (10 cm.).

On trouvera ensuite quelques accidents (grandes oscillations) en rapport avec les variations de contractions ventriculaires signalées précédemment.

2^e injection. La pression carotidienne va subir à nouveau une très forte augmentation, s'élevant jusqu'à 21 cm. pour reprendre une valeur normale, quinze minutes après cette seconde injection.

3^e injection. La pression carotidienne descend légèrement, présente à nouveau des oscillations et brutalement tombe au zéro.

REIN.

Le volume du rein diminue considérablement au moment des phénomènes toxiques qui suivent la 1^{re} injection. Il reprendra une valeur normale par la suite, mais subira, lui aussi, des ondulations périodiques simultanément à celles observées pour l'oreillette, le ventricule, la pression carotidienne.

En résumé : La 1^{re} injection de 0 g. 010 p. kg. a déclenché très tôt les phénomènes toxiques sur le cœur ; ceux-ci ont eu leur répercussion et sur la pression carotidienne et sur la circulation rénale.

Par la suite, peut-être en raison d'une élimination rapide de l'excès du toxique, le cœur a repris un rythme normal ; mais aucune action cardiotonique intéressante n'a jamais pu être observée.

Il serait peut-être intéressant d'étudier l'action d'une dose plus faible.

EXTRAIT DE FEUILLES NON STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER : ALCOOL, 60°.

Chien femelle de 6 kilogs, chloralosé à 0 g. 15 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. Là encore, la phase de latence est pratiquement nulle puisque déjà, deux minutes après la 1^{re} injection, on note une très légère augmentation des mouvements de l'oreillette. Celle-ci est de faible importance, même par la suite, puisqu'elle passe de 2 cm. avant l'injection à 2 cm. 3 au moment où elle atteint son maximum, c'est-à-dire vingt minutes environ après le début de l'expérience. Par la suite elle se maintiendra constante, présentant parfois quelques troubles passagers.

2^e injection. La 2^e injection n'a que peu de répercussions sur les contractions auriculaires. On note cependant une très légère accélération de celles-ci qui vont encore en augmentant.

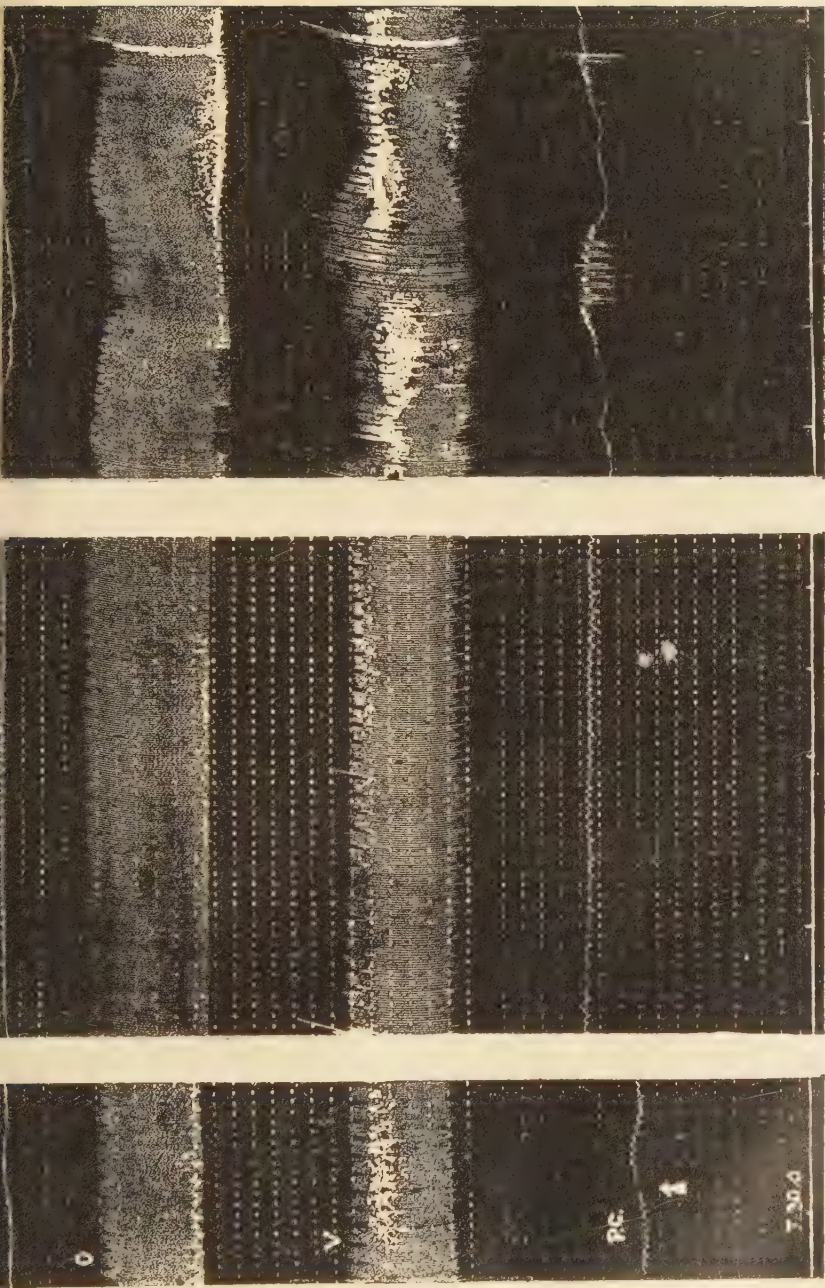


Planche V. — Extrait de feuilles non stabilisées (ALCOOL 30°) ACTION DE 0 g. 01 p. kg. (tracé réduit de 1/2)

De haut en bas :		De gauche à droite :	
1 ^{re} inscription	: volume du rein	1 ^{er} enregistrement	: avant l'injection
2 ^e	: mouvements de l'oreillette	2 ^e	: 15 minutes après l'injection
3 ^e	: mouvements du ventricule	3 ^e	: 60 minutes après l'injection
4 ^e	: pression carotidienne		
5 ^e	: zéro manométrique et temps en 30"		

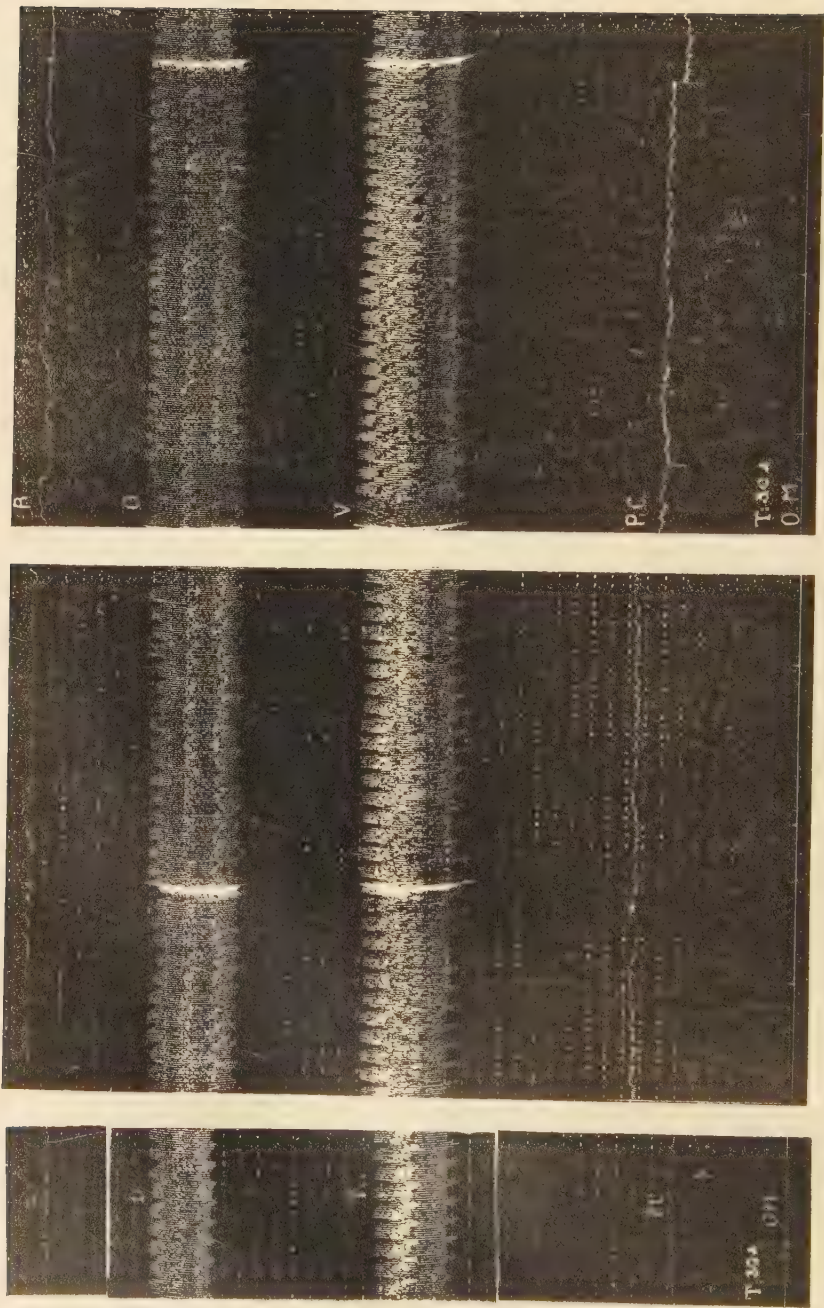


Planche VI. — Extrait de feuilles stabilisées (AQUEUX) ACTION DE 0 g. 01 p. kg. (tracé réduit de 1/2)

De haut en bas : 1^{re} inscription : volume du rein
 2^e — : mouvements de l'oreillette
 3^e — : mouvements du ventricule
 4^e — : pression carotidienne
 5^e — : —

De gauche à droite : 1^{er} enregistrement : avant l'injection
 2^e — : 15 minutes après l'injection
 3^e — : 60 minutes après l'injection

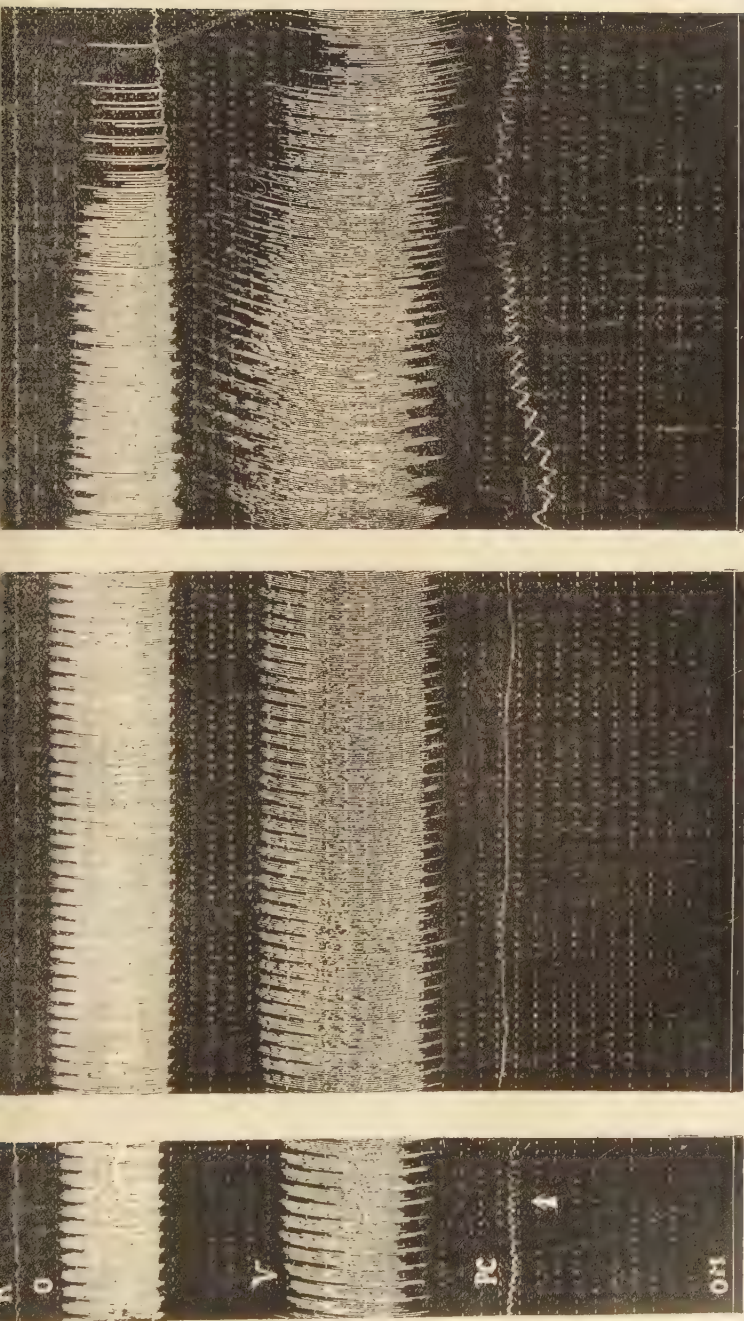


Planche VII. — Extrait de feuilles stabilisées (ALCOOL, 30°) ACTION DE 0 g. 01 p. kg. (*tracé réduit de 1/2*)
De haut en bas : 1^{re} inscription : volume du rein
 2^e — : mouvements de l'oreillette
 3^e — : mouvements du ventricule
 4^e — : pression carotidienne
 5^e — : zéro manométrique et temps en 30''

De gauche à droite :
 1^{er} enregistrement : avant l'injection
 2^e — : 15 minutes après l'injection
 3^e — : 60 minutes après l'injection

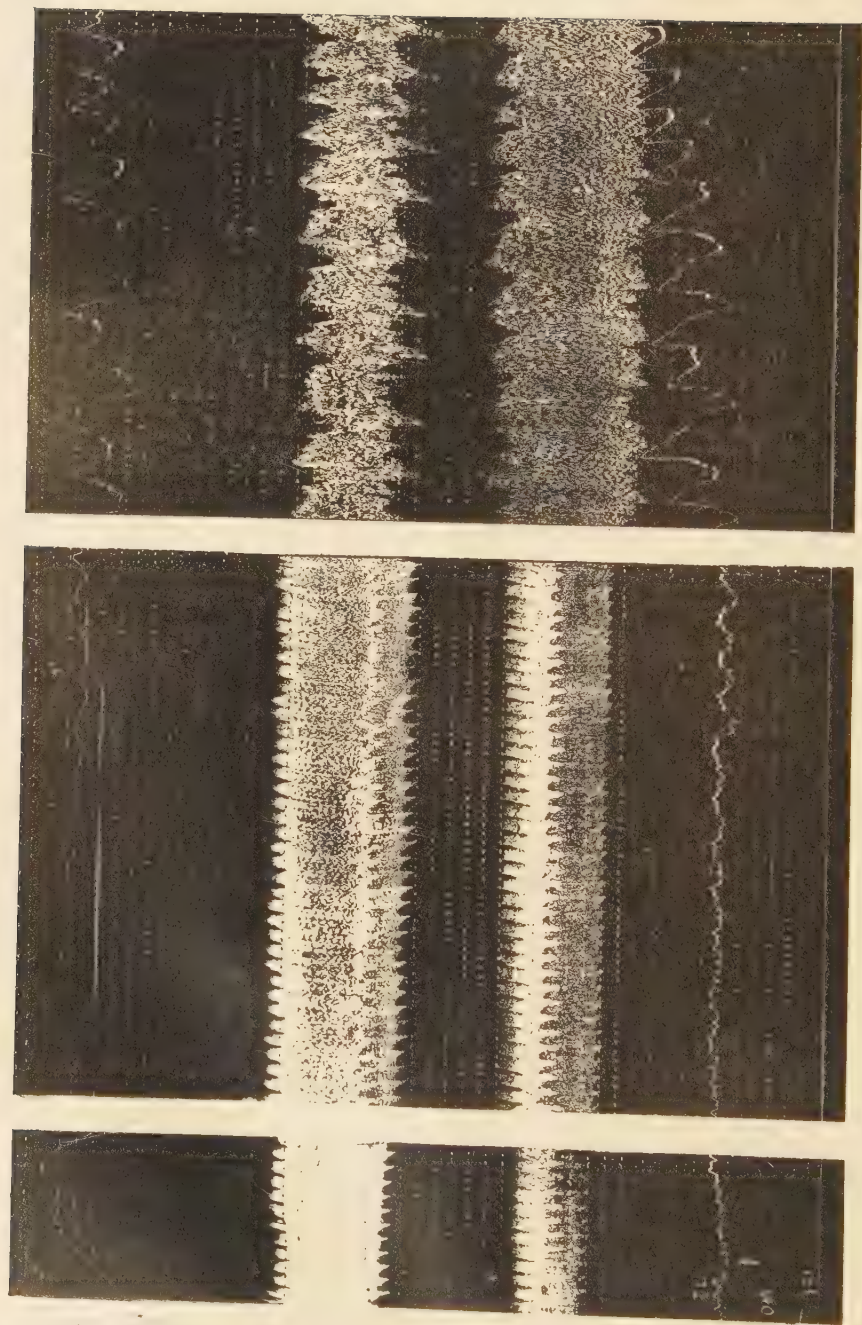


Planche VIII. — **Extrait de feuilles stabilisées** (ALCOOL 80°) ACTION DE 0 g. 01 p. kg. (*tracé réduit de 1/2*)
De haut en bas : 1^{re} inscription : volume du rein
 2^e — : mouvements de l'oreillette
 3^e — : mouvements du ventricule
 4^e — : 15 minutes après l'injection
 1^{er} enregistrement : avant l'injection
 2^e — : 15 minutes après l'injection

3^e *injection*. Puis, après celle-ci, les oreillettes s'arrêtent de battre. Quinze minutes environ après la 3^e *injection*, on observe une reprise des contractions auriculaires qui s'arrêtent définitivement après une 4^e *injection* de 0 g. 010 p. kg. d'extrait fluide.

VENTRICULE.

1^{re} *injection*. L'extrait ne présente que peu d'action sur le rythme ventriculaire. On note toutefois une légère augmentation de l'amplitude des contractions, mais le ventricule présente parfois des défaillances en rapport avec celles que nous avons signalées pour l'oreillette.

2^e *injection*. Dix minutes environ après la 2^e *injection*, on note brusquement des phénomènes de dissociation auriculo-ventriculaire. Le ventricule prend un rythme irrégulier entrecoupé de défaillances et, là encore, la courbe présente une allure sinusoïdale.

3^e *injection*. Après la 3^e *injection*, on observe une bradycardie intense. Il ne prendra une certaine activité qu'au moment des contractions auriculaires qui précèdent immédiatement la 4^e *injection*.

4^e *injection*. Après celle-ci le ventricule s'arrête en diastole.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} *injection*. La pression carotidienne ne subit que peu de variations au cours de la 1^{re} *injection*; simplement elle s'élève légèrement et présente des irrégularités au moment des défaillances cardiaques précédemment signalées.

2^e *injection*. Après la 2^e *injection*, la courbe de la pression carotidienne prend l'aspect caractéristique habituel, au moment de la dissociation ventriculaire. D'autre part, elle affecte une allure sinusoïdale en rapport avec celle que nous avons signalée pour le ventricule (période de forte contraction succédant à une période de faible contraction ou vice-versa).

3^e et 4^e *injections*. Au cours des 3^e et 4^e *injections*, le pouls carotidien devient très lent et on note une forte différence entre la pression maxima et la pression minima.

REIN.

Le volume du rein, par suite d'un accident de technique, n'a pas été enregistré d'une façon correcte.

En résumé : *L'effet utile de cet extrait est faible ; il est plus marqué sur le ventricule que sur l'oreillette ; la phase toxique se caractérise, là encore, par de la dissociation auriculo-ventriculaire. Cet extrait, d'autre part, n'est pas très toxique puisque les accidents n'apparaissent réellement qu'après la 2^e injection et qu'il faut 0 g. 040 p. kg. pour provoquer la mort de l'animal.*

EXTRAIT DE FEUILLES NON STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER :
ALCOOL 70°.

Chien femelle de 14 kilogs, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. Presque immédiatement après la 1^{re} injection on note une très nette augmentation de l'amplitude des mouvements de l'oreillette, qui passe de 1 cm. 5 à 2 cm. 5, mais bientôt, dix minutes environ après l'injection, l'action toxique se fait sentir. Les mouvements de l'oreillette deviennent plus petits et présentent des défaillances. Peu à peu les phénomènes de toxicité s'atténuent et, quarante minutes environ après l'injection, l'oreillette a repris un rythme normal ; l'amplitude est même supérieure à celle du début. Elle restera normale jusqu'à la 2^e injection.

2^e injection. Celle-ci a pour effet de réduire l'amplitude des mouvements de l'oreillette. A certains moments ceux-ci deviennent même très faibles, puis reprennent d'une façon passagère. Le rythme qui s'établit est comparable avec celui que nous avons déjà observé avec les feuilles séchées à l'ombre, alcool 30°. La mort survient après la 3^e injection.

VENTRICULE.

1^{re} injection. Dès la 1^{re} injection on observe presque aussitôt des phénomènes toxiques sur le ventricule : diminution d'amplitude, début de dissociation auriculo-ventriculaire. Là encore ces phénomènes toxiques s'atténuent progressivement et le rythme se régularise provisoirement, mais l'amplitude des mouvements est nettement inférieure à ce qu'elle était avant l'injection. Une heure environ après l'injection, on observe à nouveau des phénomènes toxiques.

2^e injection. Les effets toxiques sur le ventricule s'accroissent : diminution d'amplitude et dissociation auriculo-ventriculaire.

3^e *injection*. Celle-ci accentuera encore les effets précédents et le cœur s'arrête en diastole.

Chaque fois que l'on observe des troubles dans le rythme cardiaque, l'animal fait de violents efforts pour respirer.

PRESSION CAROTIDIENNE.

1^{re} *injection*. La pression carotidienne, qui était de 6 cm., s'élève à 8 cm., puis elle redescend ensuite progressivement au cours de la phase toxique durant laquelle elle présente de nettes oscillations.

Par la suite elle subira encore certaines fluctuations du même ordre pour tomber brutalement à zéro, au moment de la mort de l'animal.

REIN.

On note une dilatation du volume du rein immédiatement après la 1^{re} injection. Mais cette dilatation est passagère. Par la suite la circulation rénale suit les fluctuations de la pression carotidienne.

En résumé : Dès la 1^{re} injection on a observé, presque immédiatement, *une augmentation de l'amplitude des mouvements de l'oreillette et une diminution de celle du ventricule*. Mais bientôt les phénomènes de toxicité sont apparus comme dans le cas de l'extrait alcoolique à 30°.

Par la suite le rythme cardiaque est redevenu normal, mais cela d'une façon passagère, et bientôt les phénomènes de toxicité ont réapparu touchant surtout le ventricule.

EXTRAIT DE FEUILLES NON STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER : ALCOOL, 80°.

Chien mâle de 8 kilogs, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} *injection*. On note une augmentation progressive et continue de l'amplitude des systoles auriculaires. Cette augmentation se poursuit pendant toute la durée de l'effet de la 1^{re} injection, soit une heure et quart.

2^e *injection*. L'augmentation de l'amplitude des mouvements se poursuit régulièrement.

3^e *injection*. L'augmentation de l'amplitude continue. C'est pendant l'effet de cette 3^e injection que les contractions de l'oreillette atteignent leur amplitude maximum : ces contractions, qui étaient de 3 cm. 7 avant la 1^{re} injection, atteignent 5 cm. 1 (soit une augmentation de 1/3 environ). Cependant, un peu avant la 4^e injection l'amplitude commence à diminuer.

4^e *injection*. L'amplitude continue à décroître et au bout de quelques minutes les contractions deviennent irrégulières et s'arrêtent presque complètement.

VENTRICULE.

On note sur le ventricule des phénomènes parallèles à ceux produits sur l'oreillette, cependant l'augmentation de l'amplitude est un peu inférieure à l'augmentation de l'amplitude des contractions de cette dernière.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} *injection*. On observe une augmentation de pression légère et passagère et par la suite la pression décroît et passe, avant la 2^e injection, de 9 cm. 8 à 6 cm. 8.

2^e *injection*. La pression se maintient au même niveau.

3^e *injection*. Les accidents toxiques apparaissent après la 3^e injection.

En résumé : Cet extrait a une action *nettement favorable sur l'oreillette et le ventricule*. L'action sur la pression est faible. Cet extrait est peu toxique.

b) Extraits fluides de feuilles stabilisées.

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES DE NERIUIM OLEANDER : AQUEUX.

Chien de 16 kilogs, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} *injection*. Une augmentation légère et progressive des contractions se produit après l'injection, l'amplitude passant de 1 cm. 8 à 2 cm. 4, quinze minutes après, elle se maintient pendant trente minutes environ et les contractions restent très régulières (Planche VI).

2^e injection. L'amplitude a légèrement diminué quelques minutes avant et n'est plus à ce moment-là que de 2 cm. ; trois minutes après l'injection, les contractions auriculaires sont plus lentes et leur amplitude n'est plus que de 1 cm. 5. Ces phénomènes durent environ une minute et après quelques battements espacés, l'oreillette s'arrête définitivement.

L'enregistrement ne traduit que les contre-coups de la respiration et des contractions ventriculaires.

3^e injection. Ne produit aucune modification jusqu'à la mort de l'animal.

VENTRICULE.

1^{re} injection. Comme pour l'oreillette, l'amplitude croît lentement et progressivement, passant en quinze minutes de 2 cm. à 2 cm. 5. Elle continue à augmenter et atteint, quarante minutes après, 3 cm. On note, comme pour l'oreillette, une diminution faible des contractions.

2^e injection. Trois minutes après la *2^e* injection, l'amplitude augmente assez brusquement, passant de nouveau à 3 cm. Le rythme ventriculaire devient irrégulier tout en conservant une certaine périodicité. L'amplitude augmente encore et en neuf minutes, elle atteint 3 cm. 8 : elle se maintient jusqu'à la *3^e* injection.

3^e injection. Elle provoque, deux minutes après, une diminution brusque de l'amplitude et l'arrêt ventriculaire.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. La pression carotidienne augmente légèrement dans les minutes qui suivent l'injection ; quinze minutes après elle est passée de 6 cm. 4 à 9 cm. Elle se maintient dix minutes environ ; puis descend progressivement pour atteindre 5 cm. à la *2^e* injection.

2^e injection. Au moment où les phénomènes toxiques atteignent les oreillettes et les ventricules, la pression devient irrégulière ; on note une hausse de pression correspondant à une augmentation des contractions ventriculaires.

3^e injection. A ce moment les oscillations de la pression sont nettement accrues. La hauteur est alors de 6 cm. Elle baisse par paliers au moment de la diminution des contractions ventriculaires.

REIN.

Le volume ne subit aucune modification notable au cours de l'expérience jusqu'à la 2^e injection.

Au moment où l'oreillette s'arrête de battre le volume du rein subit d'importantes variations, puis reste constant à partir de la 3^e injection.

En résumé : *L'action de cet extrait sur l'oreillette, le ventricule, la pression n'est pas très importante ; mais les phénomènes toxiques n'apparaissent qu'à la deuxième injection et se manifestent, d'une part sur l'oreillette par un arrêt brusque, d'autre part sur le ventricule par une légère modification du rythme.*

Donc, l'extrait aqueux de feuilles stabilisées s'il n'est pas très actif, n'est pas non plus très toxique.

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER : ALCOOL 30°.

Chien mâle de 14 kilogs, chloralosé à 0 g. 12 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. Aucun phénomène dans les neuf premières minutes. Augmentation progressive de l'amplitude par la suite.

L'amplitude, qui était primitivement de 2 cm. 7, atteint son maximum à 3 cm. 5, au bout d'une heure environ (Planche VII).

2^e injection. Elle provoque une diminution de l'amplitude, puis un ralentissement des mouvements de l'oreillette aboutissant à un arrêt complet au bout de la sixième minute. Cet arrêt se maintient jusqu'à la troisième injection, celle-ci ne provoque aucun changement sur les contractions de l'oreillette (les légères oscillations qui figurent sur le graphique sont dues, non pas à des contractions auriculaires, mais à l'influence des grandes contractions du ventricule sur le dispositif d'enregistrement).

VENTRICULE.

1^{re} injection. L'injection de 0 g. 010 p. kg. d'extrait provoque un effet presque immédiat sur le ventricule, puisque, après trois minutes, déjà une légère augmentation d'amplitude des mouvements

est perceptible. Celle-ci se poursuit régulièrement pendant plus d'une heure.

Les contractions, qui étaient primitivement de 3 cm. 5, arrivent à 4 cm. 7. Pendant cette phase on n'observe aucune modification notable du rythme.

2^e *injection*. La deuxième injection se traduit presque immédiatement (trois minutes après) par une forte augmentation de l'amplitude des contractions ventriculaires. Toutefois, ce phénomène est passager et, dès que l'oreillette cesse de battre, les contractions du ventricule redeviennent plus faibles et présentent certaines irrégularités; puis jusqu'à la troisième injection, le ventricule, qui ne reçoit plus aucune excitation de l'oreillette, présente d'abord une arythmie, puis se régularise partiellement et voit même son amplitude augmenter légèrement de nouveau.

3^e *injection*. Après la troisième injection, les effets toxiques du *Nerium Oleander* se font bientôt sentir, même sur le ventricule. On observe, en effet, les irrégularités et surtout une diminution progressive de l'amplitude des contractions qui se terminent par un arrêt brutal, le cœur s'arrêtant en diastole après une période de fibrillation. Il est à noter que, là encore, le cœur est excitable après son arrêt.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} *injection*. La pression, qui était initialement de 11 cm. 6, augmente presque immédiatement mais très légèrement (13 cm.). Cette légère hausse de pression se maintient pendant vingt-cinq minutes environ. Puis la pression redevient normale et reste approximativement la même.

2^e *injection*. La deuxième injection provoque une nouvelle hausse de la pression; le pouls carotidien est plus irrégulier et subit en particulier les répercussions de l'arythmie ventriculaire.

Par la suite la pression tend à baisser légèrement.

3^e *injection*. La chute de pression continue progressivement, les défaillances du ventricule sont de plus en plus visibles sur l'inscription du pouls carotidien, et on assiste finalement à une chute brutale de la pression.

REIN.

Aucune variation du volume, l'enregistrement des pulsations rénales ne présente que peu de modifications au cours de l'expé-

rience. Toutefois, on note une augmentation d'amplitude passagère, une heure et quart environ après le début de l'expérience.

En résumé : L'action cardiotonique de cet extrait s'exerce principalement sur le ventricule dont l'amplitude des contractions augmente nettement. Par contre, la toxicité est plus forte sur l'oreillette que sur le ventricule et ces phénomènes toxiques n'apparaissent que tardivement après la deuxième injection seulement. Ils se manifestent en particulier par une dissociation auriculo-ventriculaire complète. La phase utile est donc de longue durée.

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES DE *NERIUM OLEANDER* :

ALCOOL, 60°.

Chien femelle de 5 kg. 500, chloralosé à 0 g. 20 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. L'action de cet extrait se fait sentir immédiatement sur l'amplitude des contractions auriculaires, qui passe de 3 cm. 2 avant l'injection, à 5 cm. 2, quatre minutes après. Puis cette amplitude diminue légèrement. Par la suite on note des irrégularités périodiques dans les contractions auriculaires ; une phase de forte contraction succédant à une période où les contractions sont très faibles, parfois même complètement arrêtées. Le phénomène continue d'une façon rythmique pendant environ une heure, puis les contractions auriculaires se régularisent. Pendant ce temps, on observe des extrasystoles auriculaires.

2^e injection. Une nouvelle injection de 0 g. 010 p. kg. d'extrait fluide provoque une hausse très passagère de pression, puis les irrégularités réapparaissent, les contractions auriculaires devenant de plus en plus faibles jusqu'au moment de la mort de l'animal.

VENTRICULE.

1^{re} injection. Là encore, l'action de l'extrait est immédiate et les mouvements ventriculaires augmentent d'amplitude. Mais bientôt on observe, là également, des irrégularités dans l'amplitude des contractions. Toutefois il n'y a pas coïncidence avec les phénomènes observés pour les oreillettes. C'est ainsi qu'à une phase de dépression auriculaire correspondent souvent une ou plusieurs augmentations

d'amplitude des contractions ventriculaires ; ces clochers ou ces plateaux étant précédés et suivis d'une diminution d'amplitude. Ces phénomènes sont observés pendant l'heure qui suit la 1^{re} injection ; à ce moment on note : d'abord une régularisation des mouvements ventriculaires, puis brusquement de la bradycardie accompagnée d'extrasystoles, puis il y a dissociation entre les contractions des oreillettes et celles des ventricules.

2^e injection. La 2^e injection a pour effet de faire contracter beaucoup plus rapidement et d'une façon plus régulière les ventricules.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. La pression carotidienne subit une légère hausse, passant de 6 cm. 8 à 9 cm. 4 immédiatement après l'injection. Celle-ci se poursuit, mais au moment des irrégularités de contraction des oreillettes et des ventricules, la courbe prend une allure sinusoïdale. Ce phénomène ira en s'accroissant par la suite ; puis la pression carotidienne se régularise en même temps que l'oreillette et le ventricule, et lorsque la dissociation auriculo-ventriculaire apparaît, la pression prend l'aspect caractéristique habituel, les contractions sont lentes et présentent de grandes oscillations.

2^e injection. La pression carotidienne remonte et se régularise lors de la reprise de l'activité ventriculaire ; elle tombera brutalement au moment de la mort de l'animal.

REIN.

Le volume du rein, qui ne présente que de faibles oscillations au début de l'expérience, voit son tracé prendre une allure sinusoïdale au moment des irrégularités du rythme cardiaque.

Par contre, à la fin de l'expérience, il se régularise et reste constant.

En résumé : L'action de cet extrait s'est manifestée par des effets curieux.

D'abord une forte action auriculaire, puis, plus tardivement, une action ventriculaire également importante. Et pendant une longue période, près de trois quarts d'heure, on observe une périodicité dans le rythme cardiaque ; puis le cœur se régularise et brusquement on assiste à une dissociation auriculo-ventriculaire.

La 2^e injection a eu pour effet de permettre une reprise importante de l'activité ventriculaire.

L'animal meurt presque immédiatement après la 3^e injection.

EXTRAIT FLUIDE DE FEUILLES STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER :
ALCOOL 70°.

Chien femelle de 8 kilogs, anesthésié au Numal.

OREILLETTE.

1^{re} injection. L'amplitude initiale est de 2 cm. 5. Une très légère augmentation (3 cm. 2) se fait sentir huit minutes trente secondes après l'injection. Elle diminue ensuite légèrement (3 cm.) tandis que le rythme reste normal.

2^e injection. L'amplitude augmente rapidement jusqu'à 4 cm. (on a de la tachycardie).

3^e injection. L'amplitude diminue légèrement. On note quelques légers phénomènes toxiques se traduisant par de la tachycardie et de l'arythmie auriculaire.

4^e injection. La mort survient dès la 4^e injection.

VENTRICULE.

1^{re} injection. Cette injection provoque une légère augmentation de l'amplitude des contractions de 2 cm. à 2 cm. 4, ainsi qu'une régularisation passagère.

2^e injection. Comme pour l'oreillette, on note une légère augmentation.

3^e et 4^e injections. Ne provoquent aucune modification notable.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. La hauteur initiale est de 7 cm. Elle augmente très légèrement et on note une régularisation en rapport avec celle du ventricule et de l'oreillette.

2^e injection. La hauteur baisse légèrement tandis que les oscillations sont plus accusées.

3^e et 4^e injections. La pression diminue progressivement jusqu'à la mort.

En résumé : *Cet extrait a provoqué une action utile sur l'oreillette, le ventricule et la pression carotidienne. On observe des phénomènes toxiques légers sur l'oreillette à la 2^e injection. Le ventricule n'est pas touché. La toxicité de cet extrait est donc faible.*

Observation : La dose mortelle pour ce chien a été de 40 mg. au lieu de 30 mg. Nous devons noter cependant que l'animal était anesthésié au Numal ; dans une autre expérience ce même extrait avait provoqué la mort de l'animal chloralosé à la dose de 30 mg. p. kg.

EXTRAIT DE FEUILLES STABILISÉES DE NERIU M OLEANDER :
ALCOOL, 80°.

Chien mâle de 10 kilogs, chloralosé à 0 g. 16 p. kg.

OREILLETTE.

1^{re} injection. Elle provoque une légère augmentation de l'amplitude qui se manifeste presque immédiatement après l'injection. La phase de latence est donc réduite au minimum. L'amplitude atteint son maximum au bout d'un quart d'heure, passant de 3 cm. 2 à 4 cm. Elle se maintient environ dix minutes à cette valeur, puis elle diminue très légèrement. D'une façon passagère, pendant quatre à cinq minutes, on observe une légère périodicité dans le rythme auriculaire. Peu à peu, ce phénomène va en diminuant jusqu'à la 2^e injection ; à ce moment, l'amplitude des contractions auriculaires est redevenue la même qu'avant l'injection. (Planche VIII).

2^e injection. Presque immédiatement après la 2^e injection, l'amplitude diminue et devient irrégulière et, après un ralentissement assez bref, les contractions auriculaires deviennent presque nulles. L'amplitude n'est plus que de 1 cm. et, trois minutes après, les oscillations de la courbe ne paraissent être que la répercussion des contractions ventriculaires.

3^e injection. Les phénomènes se poursuivent après la 3^e injection : l'oreillette bat d'une façon autonome pendant quelques secondes et s'arrête.

VENTRICULE.

1^{re} injection. Les effets de la 1^{re} injection se traduisent par une augmentation d'amplitude presque immédiate des mouvements

ventriculaires ; elle passe de 2 cm. à 3 cm. Cette augmentation se maintient et commence à décroître vingt-cinq minutes après. Après une diminution brusque, qui dure trente secondes, le rythme ventriculaire devient périodique et ces phénomènes s'accroissent avec une diminution d'amplitude, jusqu'au moment de la 2^e injection.

2^e injection. Après quelques légers phénomènes d'intoxication, l'amplitude diminue notablement, pour atteindre 0 cm. 75, environ 6 minutes après l'injection ; puis l'amplitude croît jusqu'à la 3^e injection.

3^e injection. Elle diminue ensuite jusqu'à l'arrêt brusque du ventricule, qui se produit quelques secondes avant l'arrêt de l'oreillette.

PRESSIION CAROTIDIENNE.

1^{re} injection. La pression carotidienne, qui était initialement de 14 cm., après une très légère et très brève augmentation, décroît progressivement pendant les quinze minutes qui suivent l'injection.

Elle décroît ensuite plus rapidement jusqu'à 5 cm. 4, une demi-heure environ après la 1^{re} injection. A ce moment, la pression présente des oscillations en relation avec les modifications ventriculaires. Ces phénomènes se poursuivent jusqu'à la 2^e injection.

2^e injection. Après une chute assez brève, la pression présente une hausse passagère, environ neuf minutes après l'injection. Elle se stabilise à 6 cm.

3^e injection. Après la 3^e injection, la pression se maintient au même niveau et s'abaisse brusquement à l'arrêt ventriculaire.

REIN.

Le volume du rein, après une faible diminution, augmente, puis présente de légères oscillations avant de se stabiliser à sa valeur initiale. Il suit alors les variations de la pression jusqu'à la mort de l'animal.

En résumé : Avec cet extrait l'action utile est assez importante, mais elle est fugace et les phénomènes toxiques apparaissent dès la 1^{re} injection. Ils sont plus précoces sur le ventricule que sur l'oreillette, celle-ci toutefois s'arrête la première. Quant à la pression, après une très brève augmentation, elle diminue considérablement pour tomber brutalement au moment de l'arrêt cardiaque.

Ces expériences pratiquées sur le cœur de chien nous montrent que la dose mortelle, qui est toujours de 30 mg. p. kg. pour les extraits de *feuilles stabilisées*, varie de 30 à 60 mg. p. kg. pour les extraits de *feuilles non stabilisées*. Ici, comme dans les extraits d'écorces, les feuilles non stabilisées ont eu vraisemblablement l'activité de leurs principes toxiques atténuée par l'action des diastases au cours de la dessiccation et de la conservation.

Pour tous nos extraits de feuilles, la *phase de latence est également inexistante ou très courte*, sauf pour l'extrait de feuilles stabilisées préparé avec l'alcool à 80° où elle dure huit minutes environ.

La *phase utile* a été marquée, en général, par une *augmentation des contractions auriculaires et ventriculaires et par une élévation de la pression carotidienne* ; toutefois, pour les extraits d'un degré alcoolique élevé, 70° et 80°, que ce soit pour les feuilles stabilisées ou non, l'augmentation de la pression carotidienne est très faible ou n'existe pas ; il y a d'emblée ou rapidement, diminution de la pression carotidienne et apparition de phénomènes toxiques.

La *phase toxique* est marquée par la chute de la pression carotidienne, la diminution de l'amplitude des contractions cardiaques, de l'arythmie, enfin par de la dissociation auriculo-ventriculaire.

Les extraits de feuilles stabilisées ont une action plus importante sur le ventricule que sur l'oreillette et, en général, cette action est plus rapide. Pour les extraits de feuilles non stabilisées les résultats sont irréguliers et on a même dans une expérience (extrait préparé avec l'alcool à 70°) une action inotrope *négative* sur les mouvements ventriculaires.

Les meilleurs résultats d'ensemble sont donc fournis, pour les extraits de *feuilles non stabilisées*, par l'extrait aqueux et, pour les extraits de *feuilles stabilisées*, par les extraits préparés avec l'eau et l'alcool à 30°.

D'une façon générale, *les extraits de feuilles stabilisées ont une action plus favorable que les extraits de feuilles non stabilisées.*

Toutefois, nous devons signaler que l'extrait aqueux de

feuilles non stabilisées semble faire exception à la règle générale et se comporte comme un très bon extrait à la fois actif et peu toxique. Devant cette anomalie nous regrettons vivement que le manque de chiens ne nous ait pas permis de renouveler cette expérience ; d'autant que l'extrait de feuilles non stabilisées préparé avec l'alcool 30° nous a donné de mauvais résultats.

Indiquons enfin que pour tous nos extraits de feuilles on n'a pas observé de bradycardie au cours de la phase utile.

* * *

De l'ensemble de tous nos essais pharmacodynamiques, il ressort que les *extraits d'organes stabilisés ont une action plus régulière que les organes non stabilisés*. C'est ainsi que la dose mortelle est de 30 mg. p. kg., aussi bien pour les feuilles que pour les écorces stabilisées. Pour les organes non stabilisés la dose mortelle varie de 30 à 50 mg. p. kg. pour les écorces et de 30 à 60 mg. p. kg. pour les feuilles. Ces divergences, plus importantes pour les extraits de feuilles que pour les extraits d'écorces, peuvent s'expliquer par la plus grande richesse de l'appareil enzymatique des feuilles.

Contrairement à ce que l'on aurait pu supposer la dose mortelle des extraits d'organes non stabilisés, aussi bien pour les feuilles que pour les écorces, ne varie pas régulièrement avec le degré alcoolique du solvant utilisé ; cependant l'action utile suit dans l'ensemble la même allure que celle des organes stabilisés.

Pour les écorces, qu'elles soient stabilisées ou non, c'est un alcool de degré élevé qui s'avère comme le meilleur solvant, tandis que pour les feuilles, c'est l'alcool à 30° ou l'eau qui donnent les meilleurs extraits.

Nous avons constaté de plus, que les *extraits d'écorces avaient une action plus marquée sur l'oreillette alors que les extraits de feuilles agissaient plus fortement sur le ventricule*.

Enfin, nous avons vu que, aussi bien pour les écorces que pour les feuilles, c'étaient les *organes stabilisés qui fournissaient les résultats les plus intéressants*.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

La première partie de notre travail est constituée par l'histoire du Laurier-rose.

Nous avons tout d'abord rappelé la synonymie, la localisation géographique et les conditions de culture du *Nerium Oleander*, puis nous avons décrit la morphologie et l'anatomie de la plante qui montrent des caractères de xérophilie en rapport avec l'adaptation de ce végétal au climat des pays chauds.

La chimie du Laurier-rose étudiée dès 1732, a donné des résultats d'abord vagues et sommaires qui se précisent peu à peu en se compliquant ; les travaux modernes très nombreux tendent à cette conclusion que les principes chimiques du *Nerium Oleander* sont des glucosides se rapprochant de ceux de la Digitale.

L'étude expérimentale de la toxicité des préparations du *Nerium* n'a été qu'ébauchée par ORFILA et divers auteurs. Par contre, les glucosides ont été mieux étudiés du point de vue toxicité dans ces dernières années.

On a attribué au *Nerium Oleander* une vertu curative dans les affections cutanées comme antipsorique et parasiticide, dans le traitement des fièvres intermittentes, dans le traitement de la syphilis et de l'épilepsie ; il aurait également des propriétés sternutatoires et antidontalgiques.

C'est PÉLIKAN qui en 1865 mit en évidence sur la grenouille l'action cardiaque du Laurier-rose ; il émit l'idée que cette plante pourrait être utilisée en thérapeutique cardiaque humaine. Quel-

ques essais cliniques pratiqués par POULOUX en 1888 vinrent étayer cette hypothèse.

Ces dernières années, des essais cliniques très sérieux ont été réalisés par les auteurs modernes avec les principes extraits du *Nerium Oleander* ; par contre, l'étude des formes galéniques préparées avec cette plante méritait d'être reprise à la base.

C'est à cette étude des préparations galéniques de *Nerium Oleander* que nous nous sommes appliquée dans la deuxième partie de notre travail, faisant porter nos recherches sur l'écorce de la tige et sur les feuilles. Nous avons choisi la forme extrait fluide comme forme galénique ; la percolation réalise un des meilleurs procédés d'épuisement des végétaux, et cette forme se prête admirablement à des essais pharmacodynamiques.

Tenant compte des transformations des principes actifs qui se produisent au cours de la dessiccation, nous avons utilisé non seulement des organes séchés à l'ombre après récolte, dans les conditions habituelles, mais aussi des organes stabilisés dès leur récolte par la vapeur d'alcool bouillant sous pression.

Pour chaque organe, stabilisé ou non, nous avons préparé en double cinq extraits fluides avec l'eau, l'alcool à 30°, 60°, 70°, 80°, en tenant compte des indications du Codex et des travaux de Mlle BÉRANGER.

Nous avons étudié les caractères organoleptiques de nos extraits, puis nous avons effectué certaines déterminations physico-chimiques qui nous ont permis de mettre en évidence que :

— Le poids spécifique varie en sens inverse du degré alcoolique, ces variations sont d'ailleurs peu élevées.

— En général, les extraits de feuilles sont plus riches en extrait sec et en cendres que les extraits d'écorces. La différence est surtout nette pour les organes stabilisés.

— Ce sont les alcools à 60 et 70° qui assurent du point de vue galénique la meilleure extraction.

Ces résultats galéniques ne préjugent en rien de l'action physiologique ; nous avons étudié dans un deuxième chapitre l'ac-

tion de nos extraits sur le cœur « *in situ* » de chien chloralosé et soumis à la respiration artificielle avec enregistrement simultané de la pression carotidienne, des contractions de l'oreillette et du ventricule et des variations du volume du rein.

Nous avons apprécié l'activité cardiaque de nos extraits en tenant compte des trois phases successives qu'il est classique de considérer dans l'action des médicaments cardiaques du groupe de la Digitale : phase de latence, phase utile, phase toxique.

Nous avons constaté, pour les organes stabilisés, la constance de la dose mortelle, qui est de 30 mg. p. kg. ; pour les organes non stabilisés, la toxicité varie de 20 à 60 mg. p. kg.

En général on n'observe pas de *phase de latence*. Si exceptionnellement cette phase existe, elle est très courte (extrait de feuilles stabilisées alcool à 80°).

La phase utile se traduit surtout par une augmentation plus ou moins durable de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires sans ralentissement cardiaque et par une augmentation de la pression carotidienne.

La phase toxique est marquée par de courts arrêts diastoliques, un ralentissement des contractions cardiaques parfois suivi d'une tachycardie arythmique, et au moment de la fibrillation du cœur par une chute brutale de la pression sanguine.

Certains de ces résultats : absence de phase de latence, action inotrope positive, action chronotrope négative très peu marquée au cours de la phase thérapeutique, semblent nous montrer que l'action cardiaque du *Nerium* se rapproche de celle des *Strophantus*, cette observation est en accord avec le fait que le *Nerium* appartient comme le *Strophantus* à la famille des Apocynacées ; toutefois il est à remarquer que du point de vue composition chimique, il ressort de la littérature que le *Nerium* est plus proche de la Digitale que des *Strophantus*.

En général les organes stabilisés se sont montrés plus intéressants que les organes non stabilisés.

Pour les écorces stabilisées, les alcools de degré élevé sont à retenir comme solvants ; ils ont permis en effet d'obtenir les meilleurs résultats sur le cœur *in situ* de chien.

Au contraire, pour les feuilles stabilisées la préférence doit être accordée à l'alcool à 30° et à l'eau comme solvants. Ces extraits ont en effet une action ventriculaire très nette et une phase utile de longue durée.

Les extraits d'écorces agissant plus fortement sur l'oreillette que sur le ventricule alors que les extraits de feuilles agissent plus fortement sur le ventricule que sur l'oreillette.

Ce fait vérifié sur un cœur malade pourrait permettre au médecin d'obtenir un effet thérapeutique bien déterminé lui permettant d'agir soit sur l'oreillette soit sur le ventricule.

Enfin, ces expériences pharmacodynamiques nous ont révélé que les extraits de feuilles non stabilisées à une exception près (extrait aqueux) sont les moins intéressants du point de vue cardiaque.

Il est difficile d'établir une hiérarchie entre les extraits de feuilles stabilisées et les extraits d'écorces stabilisées, car si les extraits d'écorces sont légèrement plus actifs, les extraits de feuilles sont nettement moins toxiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. CORTESI (R.). — Peut-on remplacer le Strophantus ? (*Pharm. Act. Helv.*, n° 5, t. XXIX, 215, 1943.)
2. ASTRUC (A.), GIROUX (J.), HOARAU (M.). — Recherches galéniques et pharmacodynamiques sur les préparations de Laurier-rose. (*Trav. Société de Pharmacie de Montpellier*, t. II, p. 242, 1943-1944.)
3. PLANCHON (L.). — Produits fournis à la Matière médicale par la famille des Apocynacées. (*Imprimerie centrale du Midi*, Montpellier, 1894.)
4. LECLERC (H.). — Le Laurier-rose. (*Paris Médical*, t. XXVI, p. 289, 1917.)
5. BRAUN-BLANQUET et MAIRE (R.). — Etudes sur la végétation et la flore marocaine. (*Bull. Soc. des Sc. Nat. du Maroc*, 1924.)
6. CAVALIER (Ch.). — Le Laurier-rose à Montpellier et dans les régions méridionales. (*Imprimerie centrale du Midi*, Montpellier, 1875.)
7. CORTESI (R.). — Recherches biologiques sur le Laurier-rose. (*Thèse Doct. Sciences Nat.*, Lausanne, 1939.)
8. GARCIN (A.-G.). — Recherches sur les Apocynées. (*Thèse Pharm.*, Lyon, 1889.)
9. LÉMERY (N.). — *Traité universel des drogues simples, mises en ordre alphabétique.* (Laurent d'Houry, édit., 1732, p. 587.)
10. LACORSKI. — Mémoire sur le Laurier-rose. (*Journ. de Chimie médicale de Pharmacie et de Toxicologie*, p. 119, 1858.)
11. LATOUR. — *Gazette Médicale d'Algérie*, p. 124, 1856.

12. LUKOMSKI (M.-J.). — Etude sur les principes immédiats du Laurier-rose, l'Oléandrine et la pseudo-curarine. (*Répertoire de Chimie appliquée*, t. III, p. 77, 1861.)
13. PÉLIKAN (E.). — *Journal de Pharmacie*, 1865.
14. DE GIRARD. — *Dictionnaire encyclopédique* de DECHAMBRE, 2^e série, t. II, 1869.)
15. BETELLI. — Sur l'oléandrine. (*Bulletin de la Société Chimique*. Paris, t. XXV, p. 419, 1876)
16. GREENISH (H.-G.). — Contribution to the Chemistry of *Nerium Odorum*. (*Pharmaceutical Journal*, p. 873, 1881.)
17. SCHMIEDEBERG (O.). — Contribution à l'étude du groupe pharmacologique de la digitaline. (*Arch. f. Path. und Pharm.*, t. XVI, p. 149, 1883.)
18. PIESZCZECK (E.). — Recherches chimiques sur l'écorce de *Nerium Oleander*. (*Bulletin de la Société Chimique*, Paris, t. V, p. 350, 1891, et *Arch. d. Pharm.* (3), t. 28, p. 352, 1890.)
19. DUGIBADOUX et DURIEU. — Sur la présence de la strophantine dans le Laurier-rose d'Algérie. (*J. P. C.*, 6^e série, t. VIII, p. 433, 1898.)
20. LEULIER (A.). — Note sur l'écorce du Laurier-rose. (*J. P. C.*, 7^e série, t. IV, p. 157, 1911.)
21. FRASER (T.). — *Pharmaceutical Journal*, 1889, et *J. P. C.*, 5^e série, t. XX, p. 505, 1889.
22. FEIST (F.). — Origine et rapports réciproques des glucosides des *Strophantus*. (*J. P. C.*, 6^e série, t. XII, p. 524, 1900.).
— Ursprung und gesenseitige Beziehungen der *Strophantus-Glycoside*. (*Apotheker Zeitung*, p. 469 et 477, 1900.)
23. THOMS. — La question des *Strophantus* au point de vue chimique. *Strophantine* du *Strophantus gratus*. (*J.P.C.*, 6^e série, t. XX, p. 15, 1904.)
— Die *Strophantus* Frage vom chemischen Standpunkt. (*Berichte der deut. pharm. Ges.*, p. 104, 1904.)
24. BARCLAY (J.). — Dosage de la strophantine dans la teinture de *strophantus*. (*J.P.C.*, 6^e série, t. V, p. 26, 1897.)
— Laboratory notes. (*Pharmaceutical Journal*, p. 463, 1896.)
25. LEULIER (A.). — Note sur le Laurier-rose. Etude de l'écorce, de la sève et de la graine. (*J.P.C.*, 7^e série, t. V, p. 108, 1912.)

26. FEIST (F.). — *Dictionnaire de chimie de Wurtz*, 2^e Supplément, t. VI, p. 606.)
27. WINDAUS et WESTPHAL. — *Nachr. Ges. Wiss., Göttingen Math.* 78, 1925, et *C. B. T.* 1, 1814, 1926.)
28. TAUBER (H.) et ZELLNER (J.). — Sur la composition chimique du Laurier-rose. (*Bulletin de la Société chimique de France*, t. 42-1, p. 933, 1927, et *Arch. der Pharm.*, t. 264, pp. 689-693 ; 12. 1926.)
29. WESTPHAL. — Ueber das Gitoxin und das Oleandrin. (*Th. Doct.*, Göttingen, 1928.)
30. LUCAS. — *Bol. Assoc. Bras. Farm.*, t. 13, p. 498, 1932.
31. TANRET. — Sur les glucosides des feuilles du Laurier-rose. (*C. R. Acad. des Sciences*, t. 194, p. 914, 1932.)
32. RICHAUD (A.). — A propos de l'identification de l'ouabaine et de la strophantine, et sur un nouveau caractère différentiel de ces deux glucosides. (*J.P.C.*, 7^e série, t. 24, p. 161, 1921.)
33. FLURY et NEUMANN. — Ueber Folinerin., *Klin. Wschr.*, Jg. 14, Nr. 16, S. 562, 1935.)
34. HESSE. — Sur l'oléandrine. (*Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch.*, 70, 1937.)
35. NEUMANN (N.). — Ueber Glykoside des Oleanders, (*Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch.*, 70, 1547, 1937.)
36. TSCHESCHE (R.). — Ueber pflanzliche Herzgifte. Zur Kenntnis des Oleandrins. (*Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch.*, 79, 1554, 1937.)
37. BOHLE (K.), NEUMANN (W.) et TSCHESCHE (R.). — Ueber pflanzliche Herzgifte. Die Nebenglykoside des Oleanders. Bericht Glykoside des Oleanders. (*Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch.*, 71, p. 654, 1938.)
38. TSCHESCHE (R.), BOHLE (K.) et NEUMANN (W.). — Sur les cardiotoxiques végétaux. Les glucosides subsidiaires de l'Oleander. (*Berichte der deutsch. Chem. Gesell.*, H. 9, p. 1927, 1932, 1938.)
39. WARLAKOW. — La cortenerine, nouveau glucoside de l'écorce d'Oleander. (*M. N. Pharmazie*, n^o 11, 27. 31, 1940, in *Chem. Ztrbl.*, II, p. 1172, 1941.)
40. LINDNER et NEUMANN. — Ueber die Stellung der Oleanderglykoside in der Digitalisgruppe. (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 185, 630, 1937.)
41. LEWIN (L.). — *Traité de Toxicologie*. (Oct. Doin, édit., Paris, p. 721, 1903.)

42. POULOUX (Fr.). — Contribution à l'histoire médicale du Laurier-rose. (*Th. Doct. Méd.*, Paris, 1888.)
43. CORNEVIN (Ch.). — Des plantes vénéneuses et des empoisonnements qu'elles déterminent. (*Firmin Didot et Cie, édit*, Paris, 430, 1887.)
44. LOISELEUR-DESLONGCHAMPS et MARQUIS. — Dictionnaire des Sc. médicales, 28, 338, 1818.
45. MARRI. — Eine Vergiftung mit Nerium Oleander. (*Flor. Univ. Inst. für Pharmak. und Toxicol.*, 8, 177, 1937.)
46. GERSCHBERG. — Vergiftung mit Oleanderblättern. (*Sowjetruss. arztl.*, Z. 44, 467, 1940.)
47. ORFILA. — Traité de toxicologie, t. II, p. 435.
48. TANRET (G.) et SIMONNET (H.). — Sur quelques propriétés physiologiques de la Nériine et des autres principes immédiats du Laurier-rose. (*C. R. Acad. des Sciences*, t. 194, p. 1099, 1932.)
49. MARTINOW. — Gift für Nagetiere, insbesondere Ratten und Mäuse. (*Russ.*, p. 49, 626, 1936.)
50. LICHATSCHEW et PALTSCHESKAJA. — Untersuchung der Toxizität der Oleanderblätter und der Riziniussamen für Nagetiere. *Sowjetruss. arztl. Z.*, Leningrad, 42, 857, 1938.)
51. CORTESI (R.). — Recherches biologiques sur le Laurier-rose. (*Bull. Soc. Bot. Genève*, XXXII, 1941.)
52. BERTHERAND (Dr E.-L.). — Les ressources que la matière médicale arabe peut offrir aux pharmacopées française et algérienne. 1859.
53. DE LENS et MERAT. — (1811-1812.) Cf. in POULOUX.
54. HEULER (L.). — Sur le traitement des maladies cardiaques avec la Folinerine. (*Dic. Méd. Welt.*, n° 27, p. 1590, 1938.)
55. An. de MERCK. — *Nerium Oleander*, p. 196, 1942.
56. BÉRANGER (J.). — Contribution à l'étude de la lixiviation et application à la teinture d'Aconit. (*Th. Doct. Pharm.*, Montpellier, 1939.)
57. VERNON (A.). — Recherches pharmacologiques sur quelques préparations de Cascara. (*Th. Doct. Pharm.*, Montpellier, 1942.)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11

PREMIÈRE PARTIE

Mise au point de nos connaissances sur le « Nerium Oleander ».

CHAPITRE PREMIER : Recherches botaniques.

A. Synonymie	15
B. Localisation géographique et culture	16
C. Morphologie :	
de l'écorce de la tige	20
de la feuille	21
de la graine	21
D. Anatomie :	
de l'écorce de la tige	21
de la feuille	22
de la graine	24

CHAPITRE II : Recherches chimiques

25

CHAPITRE III : Recherches pharmacologiques :

A. Recherches expérimentales	48
B. Essais cliniques :	
a) Action contre les affections cutanées	60
b) Actions diverses	61
c) Action cardiaque et diurétique	64

DEUXIÈME PARTIE

Recherches personnelles sur le « Nerium Oleander ».

CHAPITRE PREMIER : Recherches galéniques.

A. Choix des organes	69
B. Choix de la forme galénique et préparation des extraits ...	71
1° Choix de la forme galénique	71
2° Préparation des extraits	71
C. Caractères des extraits	72
1° Extraits fluides d'écorces :	
a) Extraits fluides d'écorces non stabilisées	72
b) Extraits fluides d'écorces stabilisées	73
2° Extraits fluides de feuilles :	
a) Extraits fluides de feuilles non stabilisées	73
b) Extraits fluides de feuilles stabilisées	73
D. Constantes physico-chimiques des extraits	74
1° Poids spécifique	74
2° Extrait sec	74
3° Cendres	74
CHAPITRE II : Recherches pharmacodynamiques. Action sur le cœur « in situ » de chien	81
Action des extraits fluides d'écorces :	
extraits fluides d'écorces non stabilisées	82
extraits fluides d'écorces stabilisées	91
Action des extraits fluides de feuilles :	
extraits fluides de feuilles non stabilisées	101
extraits fluides de feuilles stabilisées	108
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	119
BIBLIOGRAPHIE	123
TABLE DES MATIÈRES	127

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*Recherches pharmacologiques sur
le Nerium Oleander,*

par Mlle Jeanne DELMAS.

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 6 juin 1945.

Le Professeur :
ASTRUC.

Vu :

Montpellier, le 7 juin 1945.

le Doyen :
ASTRUC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Montpellier, le 7 juin 1945.

pour le Recteur :
le Doyen délégué,
P. MATHIAS.

